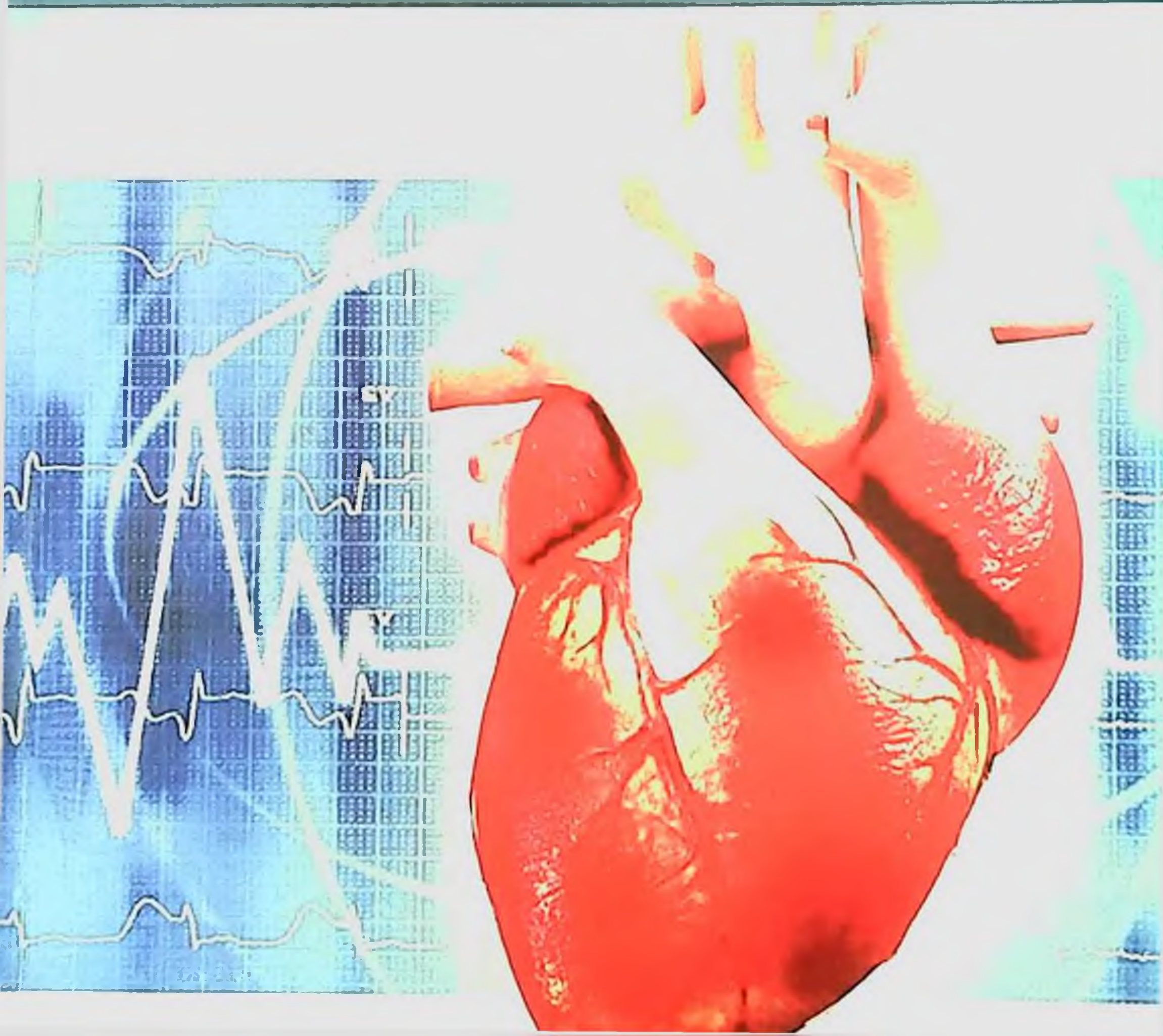




И.Р. Агабабян

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
И ЛЕЧЕНИЯ**





КАРЛОН®

Эналаприла малеат 5, 10 мг

20 таблеток

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ!

Эналаприл уменьшает степень гипертрофии миокарда.



ГИПЕРТРОФИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ

Применение эналаприла в течение 1 года в 56% случаев привело к нормализации индекса массы миокарда левого желудочка.

56%



НОРМАЛЬНОЕ СЕРДЦЕ

Показания к применению:

Первичная артериальная гипертензия

Вторичная артериальная гипертензия при заболеваниях почек

(в т.ч. при почечной недостаточности, диабетической нефропатии)

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)

Бессимптомная дисфункция левого желудочка (в составе комбинированной терапии)



ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: 00217/07/18



ТЕРАПИЯ ОТМЫШЛЕННЫМ ЖЕЛАЗОМ
КРАПКОЕ ПРОШАЛО СЛАБНОЕ БУДУЩЕЕ
Система управления качеством сертифицирована по ISO 9001:2008

За дополнительной информацией обращайтесь в ИП "NOBEL PHARMANOAT" по адресу: Узбекистан, 100050, г. Ташкент, ул. Карасувбури, 5 «А».
Тел.: +(99871) 207 99 00; Факс: +(99871) 207 99 01.
Website: www.nobel.uz; e-mail: info@nobel.uz

ДАННАЯ ПЕЧАТНАЯ ПРОДУКЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ



Агабабян Ирина Рубеновна

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ



ТАШКЕНТ – «УЗБЕКИСТАН» – 2019

Sam DTI
axborot-resurs markazi

УДК 612.171.7

ББК 54.10

А 23

ISBN 978-9943-25-790-0

© И.Р. Агабабян, 2019

© ИПТД «УЗБЕКИСТАН», 2019

Глава I

СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

1.1. Состояние периферического кровообращения, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с хронической недостаточностью кровообращения в зависимости от стадии

Основой нарушений периферического кровообращения и микроциркуляции у больных с хронической недостаточностью кровообращения является снижение сократительной способности миокарда и насосной функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса [6]. В условиях сниженного сердечного выброса создаются предпосылки для вовлечения в патологический процесс периферических сосудов и микрососудистого ложа, причем, это касается как собственно их функционального состояния, так и различных внутри- и внесосудистых факторов [37].

На ранних стадиях сердечной недостаточности изменения со стороны сосудов, как правило, функциональные и носят обратимый характер и обусловлены в основном компенсаторной активацией симпатической нервной системы и повышением в крови уровня циркулирующих катехоламинов. Симпатическая активация приводит к повышению тонуса артериол, увеличению периферического сосудистого сопротивления, снижению кровотока в различных сосудистых бассейнах [9].

Наряду с повышением тонуса артериол происходит и увеличение тонуса венул, что приводит к увеличению возврата крови к сердцу и обеспечению функционирования компенсаторного механизма Франка–Старлинга [15].

Повышение тонуса артериол и венул, увеличение общепериферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на ранних стадиях сердечной недостаточности является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание нормального сердечного выброса и обеспечение адекватной перфузии органов и тканей. По мере прогрессирования недостаточности кровообращения происходит дальнейшее увеличение сосудистого тонуса, рост периферического сопротивления, что приводит к усугублению расстройств центральной и периферической гемодинамики [67].

Увеличение периферического сопротивления, с одной стороны, приводит к повышению внутриаортального давления и затруднению систолического опорожнения левого желудочка, с другой стороны, увеличение венозного возврата крови к сердцу приводит к чрезмерному перерастяжению желудочков, увеличению их объемов и давления в полостях и, как следствие, функционированию сердца на «плато» или «нисходящей кривой» Франка–Старлинга. Таким образом, создаются условия для еще более выраженного снижения сердечного выброса [61].

Наряду с вышеизложенным, по мере прогрессирования сердечной недостаточности активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, происходит задержка натрия и воды, увеличивается объем циркулирующей крови, что в свою очередь очень неблагоприятно сказывается на периферическом кровообращении и микроциркуляции. Так, «жесткость» и ригидность артериол у больных с сердечной недостаточностью в определенной мере зависит от повышенного содержания в стенках сосудов натрия [1, 9]. С другой стороны, повышение резистентности стенок артериол может быть обусловлено увеличением давления окружающей сосуда межтканевой жидкости, что особенно выражено при наличии отека [82].

Приведенные выше нарушения центральной и периферической гемодинамики оказывают существенное влияние на микроциркуляцию. Литературные данные, касающиеся этого вопроса, весьма разрозненные, что объясняется сложностью структурно-функционального построения этого отдела сердечно-сосудистой системы, разнородностью объектов, которые подвергались исследованию, а также отсутствием адекватных унифицированных методик. В зависимости от использованных методов исследования различные авторы проводили изучение морфофункциональных особенностей микроциркуляторного русла, состояния тканевого кровотока непосредственно на границе «кровь-ткань», состояния кислородного режима тканей, некоторых внутрисосудистых факторов микроциркуляции, в частности агрегации тромбоцитов [73, 96].

При этом лишь в единичных исследованиях сделана попытка комплексной оценки микроциркуляции.

Исходя из приведенных выше методических подходов для изучения микроциркуляции, мы попытаемся ниже представить литературные данные, касающиеся нарушений микроциркуляции при недостаточности кровообращения [31].

Одними из первых в клинической практике для оценки микрососудистого ложа были использованы методы капилляроскопии и конъюнктивальной биомикроскопии. Исследования, проведенные с помощью конъюнктивальной биомикроскопии у больных с недостаточностью кровообращения, показали, что уже на ранних стадиях процесса имеются определенные изменения венозного отдела микроциркуляторного русла, выражающиеся в извитости, расширении вен, уменьшении артерио-венозного коэффициента [65]. С прогрессированием недостаточности кровообращения морфо-функциональные изменения усугубляются, нарастает периваскулярный отек, появляются геморрагии, увеличивается количество функционирующих капилляров, в то время как циркуляция в них замедляется. Все эти изменения сочетаются со значительными реологическими нарушениями [38].

Аналогичные изменения выявлены и в более поздних исследованиях с использованием телевизионной капилляроскопии для оценки диаметра капилляров и определения линейной скорости кровотока [11].

Количественное определение состояния микрогемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения стало возможным после внедрения в клиническую практику клиренсовых методов исследования. Появилась реальная возможность изучать локальный тканевой кровоток на границе «кровь – ткань», то есть хотя бы приблизительно оценивать величину транскапиллярного обмена [72].

Исследования объемного кровотока в икроножной мышце больных с недостаточностью кровообращения с использованием метода клиренса ^{133}Xe показали довольно противоречивые результаты. Так, в исследованиях Wade Bishop не было выявлено существенных различий мышечного кровотока у больных с тяжелой недостаточностью и без нее. В связи с этим авторы сделали заключение, что исследования локального мышечного кровотока в условиях покоя не дает истинного представления о нарушениях микроциркуляции. В ряде работ авторов наглядно показано достоверное снижение мышечного кровотока у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения ПБ-Ш стадии, в то время как у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности при отсутствии отека мышечный кровоток колебался в довольно широких пределах и, как правило, не превышал соответствующие показатели контрольной группы [17]. Аналогичные изменения были выявлены и в исследовании Э.Б. Алиева, причем, как в покое, так и в условиях реактивной гиперемии. Снижение мышечного кровотока вышеуказанные авторы рассматривают как вторичный процесс за счет снижения ударного и минутного объемов. Однако, по мнению других авторов, снижение тканевого кровотока у больных с тяжелой сердечной недостаточностью может быть обусловлено наличием межтканевых отеков и в свя-

зи с этим замедлением диффузии индикатора между тканью и обменными капиллярами [85].

Большинство цитируемых выше работ было выполнено с использованием метода клиренса Xe^{133} . Хотя этот метод нашел широкое применение в клинической практике при исследовании мышечного кровотока у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы, некоторые авторы подвергают его справедливой критике [14]. Прежде всего метод нельзя считать физиологичным, поскольку введение индикатора в мышечную ткань приводит к изменению взаимоотношений между капиллярным кровотоком и диффузией газа вследствие простых механических помех. С другой стороны, нельзя быть точно уверенным, что индикатор введен в мышечную ткань и именно в участок транскапиллярного обмена. А.М. Чернух и соавт. также считают, что недостатком радиоизотопных методов является невозможность локализации индикатора в неомогенной ткани, какой, в частности, является мышечная [63].

Более физиологичным перед другими клиренсовыми методами является полярографический метод определения капиллярного кровотока в тканях с использованием в качестве индикатора водорода. В ряде работ показана высокая корреляция величин локального кровотока, полученных с использованием данной методики и других методов изучения микроциркуляции. В отечественной литературе имеются лишь единичные работы по исследованию капиллярного кровотока у больных с недостаточностью кровообращения полярографическим методом [57].

Заслуживает внимание исследование, выполненное Р.М. Жумамбаевой. Автору удалось показать, что независимо от характера основного заболевания с прогрессированием тяжести недостаточности кровообращения наблюдается статистически достоверное снижение объемной скорости тканевого кровотока, причем наиболее выраженное у больных с недостаточностью ПБ-Ш стадии и выраженными периферическими отеками [18].

Следует подчеркнуть, что нарушения тканевого кровотока в зависимости от тяжести сердечной недостаточности были однонаправленными с изменениями линейной скорости продвижения эритроцитов в капиллярах, выявленными с помощью телевизионной капилляроскопии, что позволило автору сделать заключение о генерализованном характере вовлечения в патологический процесс микроциркуляторного звена гемодинамики при недостаточности кровообращения. Полярнографический метод дает определенные возможности и для оценки кислородного режима тканей, который во многом определяется состоянием микроциркуляторного русла [43]. Определение напряжения кислорода в тканях дает возможность оценить соответствие между доставкой кислорода и потребностью его определенными тканями. Таким образом, изучение кислородного режима тканей позволяет получить дополнительную информацию об изменениях транскапиллярного обмена у больных с недостаточностью кровообращения. В частности, в работе Б.Я. Серого при обследовании больных с ишемической болезнью сердца удалось выявить прямую корреляционную зависимость между объемной скоростью периферического кровотока и напряжением кислорода в тканях [71].

Исследования напряжения кислорода в тканях у больных с сердечной недостаточностью выявили его значительное снижение по мере прогрессирования тяжести декомпенсации. Однако, по данным В.А. Березовского, напряжение кислорода в мышцах конечностей у больных с недостаточностью кровообращения I-ПА стадии не отличается от контрольной группы, что может быть обусловлено высокой функциональной активностью компенсаторных механизмов и в первую очередь наличием гипервентиляции и повышением альвеолярного PO_2 [59].

В работе Э.Б. Алиева достоверное снижение напряжения кислорода в тканях выявляется уже при недостаточности кровообращения ПА стадии, которую автор рассматривает как «переломный момент» в процессах регуляции кислородного обеспечения тканей [61].

При этом автором отмечена тенденция к снижению уровня напряжения кислорода в крови и тканях на ранних стадиях недостаточности кровообращения, не сопровождавшееся нарушениями периферической тканевой циркуляции. Существенное влияние на регуляцию кровотока в мелких сосудах оказывают изменения реологических свойств крови, которые вызывают повреждение интимы сосудов, нарушают микроциркуляцию и способствуют развитию внутрисосудистых тромбозов. При этом важное значение имеют такие биофизические показатели, как деформация и текучесть клеточных и плазматических элементов крови и их отношение со стенками сосудов. Нельзя недооценивать и тромбоциты, поскольку их физиологическая и биохимическая роль в реологических свойствах крови весьма значительна [13, 44].

Ведущей причиной изменения текучих свойств крови и гемостаза у больных с недостаточностью кровообращения является уменьшение сердечного выброса, которое приводит к замедлению скорости кровотока, гипоциркуляции, снижению напряжения сдвига с появлением турбулентного или гравитационно-расслоенного типа кровотока в системе микроциркуляции [68].

При исследовании вязкости крови у больных с сердечной недостаточностью ПБ-III стадии существенных изменений по сравнению с контрольными группами выявить не удалось, что авторы в первую очередь объясняют значительными колебаниями показателей гематокрита. Однако относительная вязкость крови у такого контингента больных оказалась значительно повышенной за счет увеличения содержания в крови фибриногена и, самое главное, повышения агрегации эритроцитов [29]. Повышение агрегации эритроцитов у больных с недостаточностью кровообращения отмечено и в других исследованиях. Увеличение клеточного компонента внутрисосудистой агрегации эритроцитов большинство авторов связывают с наличием водно-электролитных нарушений у больных с недостаточностью кровообращения.

Так, в исследованиях С.Б. Белоусова и соавт. была выявлена высокая корреляция между скоростью агрегации эритроцитов, что большинство авторов связывают с наличием водно-электролитных нарушений у больных с недостаточностью кровообращения. Так, в исследованиях Ю.Б. Белоусова и соавт. была выявлена высокая корреляция между скоростью агрегации эритроцитов, содержанием натрия в эритроцитах и общей воды в организме. С другой стороны, при хронической недостаточности кровообращения прослеживается определенная связь между показателями агрегации эритроцитов и локального внутрикожного кровотока, существенно значимая, однако, только у больных с недостаточностью ПБ стадии. Патологическая роль повышенной агрегации эритроцитов наиболее значительно проявляется в микрососудах. Циркулирующие в крови крупные клеточные агрегаты могут приводить к закупорке мелких сосудов и тем самым вызывать нарушение кровотока [72, 94].

Увеличение вязкости крови и скорости агрегации эритроцитов приводит к повышению перфузионного давления и росту периферического сопротивления, что в еще большей степени увеличивает нагрузку на сердце и способствует прогрессированию недостаточности кровообращения [18].

Наряду с повышением вязкости крови и агрегационной способности эритроцитов важное место в патогенезе внутрисосудистых расстройств микроциркуляции у больных с сердечной недостаточностью принадлежит нарушениям функции тромбоцитов. В связи с этим представляется целесообразным краткое изложение физиологии тромбоцитов [5].

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими основными функциями: 1. ангиотрофическая – способность образовывать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов; 2. адгезивно-агрегационная – способность образовывать в поврежденных сосудах первичную тромбоцитарную пробку; 3. способность вызывать и поддерживать спазм поврежденного

участка сосуда; 4. участие в свертывании крови и ингибирующем влиянии на фибринолиз [33].

Образование первичного гемостатического тромба происходит в основном за счет фундаментальной реакции тромбоцитов на поврежденных структурах сосудистой стенки. Формирование тромбоцитарной пробки начинается с приклеивания тромбоцитов (адгезия тромбоцитов) к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки. Под влиянием реакции высвобождения и синтеза циклических эндоперекисей простагландинов тромбоциты очень быстро подвергаются внутренней перестройке и изменяют свою форму, приобретают способность приклеиваться к соединительной ткани и друг к другу, фиксироваться в сети фибрина [65].

Одновременно начинается процесс агрегации тромбоцитов. Под действием стимуляторов агрегации, выделяющихся из поврежденных тканей и самих тромбоцитов, тромбоциты образуют скопления, агрегируют. В начале агрегация тромбоцитов носит обратимый характер, а после того как в плазматической атмосфере тромбоцитов появляется тромбин, она переходит в необратимую стадию [86]. Тромбин, образующийся в месте повреждения за счет взаимодействия тканевого тромбопластина с белками прокоагулянтами, резко усиливает агрегацию и реакцию высвобождения тромбоцитов, что также способствует росту и уплотнению первичного тромбоцитарного тромба. Тромбоциты, включенные в первичный тромбоцитарный тромб, поддерживают спазм поврежденного сосуда в результате высвобождения АДФ серотонина, адреналина, синтеза циклических эндоперекисей простагландинов и тромбоксана A_2 . В тромбоцитах имеется система ферментов, осуществляющая синтез эндогенных простагландинов, активация которых происходит при воздействии на тромбоциты стимуляторов агрегации (АДФ, коллаген, тромбин), активирующих тромбоцитарную фосфоорилазу A_2 , которая отщепляет от мембранных фосфолипидов арахидоновую кислоту – предшественника простагландинов. Под воздействием

фермента циклооксигеназы арахидоновая кислота превращается в циклические эндоперекиси простагландинов и тромбоксан A_2 , являющийся наиболее сильным стимулятором агрегации и вазоконстриктором [37].

Кроме того, одной из основных причин, вызывающих изменения в агрегационной способности тромбоцитов, например, при ишемической болезни сердца, является изменение физико-химических свойств их мембран. Наряду с повышением содержания холестерина, возможно, имеются и другие механизмы, обеспечивающие влияние структуры мембран тромбоцитов на их агрегационные свойства [19].

При сердечно-сосудистых заболеваниях, как правило, наблюдается интенсивная агрегация тромбоцитов, обуславливающая высокий риск тромбозомболических осложнений. У больных с сосудистой недостаточностью выявлено увеличение агрегационной активности тромбоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* [80]. В экспериментальном исследовании Foltos & Gallagher показано, что уменьшение скорости кровотока приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов, стенозированию артерий, что может быть причиной смерти. Harker & Ritchie выявили микроэмболизацию и закрытие просвета сосудов агрегатами тромбоцитов у больных с увеличенным содержанием в крови катехоламинов, что, как известно, имеет место и при сердечной недостаточности [42]. В исследовании Muller et al. показано, что увеличение агрегации тромбоцитов способствует вазоспастическим реакциям, усиливая гипоксию и ишемию органов и тканей. Таким образом, образование агрегатов тромбоцитов оказывает существенное влияние на состояние микрогемодинамики, а окклюзия тромбоцитарными агрегатами мелких сосудов может быть причиной нарушения ритма сердца, гипоксии и некроза тканей, внезапной смерти [67].

В ряде исследований показано, что у больных с недостаточностью кровообращения имеются значительные нарушения функциональной активности тромбоцитов и увеличение их

агрегационной способности. По данным В.А. Люсова и соавт., дисфункция тромбоцитов возрастает по мере прогрессирования сердечной недостаточности. При этом авторы выделяют три вида изменений функции тромбоцитов: 1) тромбоцитопатия – снижение агрегации и реакции на АДФ в сочетании с нарушением процесса дезагрегации; 2) отсутствие дезагрегации; 3) сочетание выраженной и необратимой агрегации. Причем коагулопатия и синдром ДВС при хронической недостаточности кровообращения отмечены многими работами отечественных авторов [27]. Для больных с тяжелыми проявлениями недостаточности кровообращения характерно сочетание различных видов нарушения функции тромбоцитов. Наличие агрегатов тромбоцитов может приводить к нарушениям микрогемодинамики, как вследствие окклюзии мелких сосудов, так и в связи с высвобождением из кровяных пластинок биологически активных веществ (тромбопластина, серотонина, аденил нуклеотидов, простагландинов, фактора IV), которые ускоряют время свертывания крови, изменяют просвет сосудов и их проницаемость, вызывают изменения функции форменных элементов крови [45].

1.2. Клиническая и гемодинамическая характеристика некоторых периферических вазодилататоров, применяемых при лечении хронической сердечной недостаточности

В настоящее время при комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью обоснована целесообразность использования препаратов периферического сосудорасширяющего действия, или периферических вазодилататоров [4]. Точкой приложения большинства периферических сосудорасширяющих средств являются сульфгидрильные группы гладкомышечных волокон периферических артериол и (или) венул, однако непрямые вазодилататоры (такие как блокаторы адренергических структур) имеют другой механизм действия. В зависимости

от локализации места преимущественного действия все препараты можно разделить на три большие группы [6]:

1. Препараты, преимущественно действующие на венозный тонус (нитроглицерин, пролонгированные нитраты, молсидомин).

2. Препараты с преимущественным действием на артериальный тонус (блокаторы α -адренергических рецепторов, апресин, коринфар).

3. Препараты, одновременно действующие, как на тонус периферических венул, так и артериол (нитропруссид натрия, празозин, тримазозин).

В последние годы изучается действие непрямого вазодиллятора, блокатора ангиотензин-превращающего фактора у больных с недостаточностью кровообращения – каптоприла [24].

Благодаря различному механизму интимного действия эти средства, несмотря на сходный в общем конечный профиль клинического и гемодинамического эффекта, обладают выраженными индивидуальными особенностями.

Мы рассмотрим характеристику трех различных периферических вазодиллататоров.

Празозин

Одним из важных звеньев патогенеза хронической недостаточности кровообращения является констрикция артериол и венул, которая на ранних этапах развития декомпенсации является приспособительным компенсаторным механизмом, а с прогрессированием хронической недостаточности кровообращения становится важным фактором, поддерживающим упорное течение декомпенсации и требующим самостоятельного лечения. Важнейшими нейро-гуморальными системами, поддерживающими существенный периферический вазоспазм, являются:

1) симпатико-адреналовая, прежде всего гиперпродукция норадреналина;

2) активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, прежде всего гиперпродукция ангиотензина II;

3) активация системы вазопрессина. Исходя из этого, возможны несколько путей, которыми можно достигнуть периферической вазодилатации, в частности блокадой нейрогуморальных систем, повышающих тонус сосудов. С этой целью используют блокаторы норадреналина, или α -блокаторы – празозин, как селективный постсинаптический α -блокатор. При хронической сердечной недостаточности в результате снижения сердечного выброса и артериального давления происходит активация выработки норадреналина, который через рецепторы оказывает периферическое сосудосуживающее действие. Празозин уменьшает тонус как артериол, так и венул, однако его артериолодилатирующее действие выражено несколько слабее [48]. Периферический венозный тонус под действием празозина снижается, как правило, на 60–70%, а регионарное сосудистое сопротивление на 35–45%. Снижение сосудистого тонуса приводит к возрастанию периферической венозной емкости, уменьшению венозного возврата крови к сердцу и кровенаполнения сосудов легких (ДЗЛА снижается на 40%), а также диастолического наполнения левого желудочка, т.е. к снижению преднагрузки [46].

Благодаря систолической разгрузке сердечный выброс при применении празозина увеличивается, как правило, на 30–40%. Изменения ЧСС не происходит, т.к. при сердечной недостаточности уменьшается чувствительность барорецепторов, и изменение уровня артериального давления не сопровождается рефлекторным изменением ЧСС [89].

Таким образом, празозин является универсальным вазодилататором, одновременно снижающим как пред-, так и посленагрузку, приближаясь по клиническому и гемодинамическому действию к нитропруссиду натрия [34]. Вызывая уменьшение диастолического заполнения и одновременно облегчая опорожнение левого желудочка» празозин уменьшает его размеры (КДО на 12–20%) и напряжение миокарда, а следовательно, и потребление сердечной мышцей кислорода, переводя сердце на более

экономный режим работы. В результате празозин повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает ишемию миокарда, улучшая его сократимость [76].

Препарат выпускается в виде таблеток для приема внутрь в дозировке 1,2 и 5 мг. Оптимальной дозировкой при лечении сердечной недостаточности по данным литературы следует считать 3–5 мг на прием [51].

Таким образом, так называемые «тотальные» α -адреноблокаторы (фентоламин, тропафен) (Meier и соавт.) блокируют одновременно и пресинаптические α -рецепторы. Эти средства прерывают обратный негативный механизм, регулирующий синтез и выброс в кровь норадреналина, что сопровождается активацией продукции этого катехоламина, развитием тахикардии и повышением потребления кислорода сердечной мышцей, что не выгодно при лечении хронической недостаточности кровообращения.

Каптоприл

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы было обнаружено в большом количестве клинических и экспериментальных исследований у больных с хронической недостаточностью кровообращения. Из вырабатываемого в печени ангиотензина под влиянием ренина образуется гемодинамически и клинически неактивный декапептид ангиотензин I, который после отщепления двух аминокислот под действием ангиотензин-превращающего фактора (АПФ), вырабатываемого преимущественно в легких, переходит в ангиотензин II (А-II), стимулирующий выработку альдостерона корой надпочечника [6]. А-II является мощным вазоконстриктором, повышающим артериальное давление и венозный возврат. Он уменьшает почечный кровоток и вызывает задержку натрия и воды в организме, стимулирует выработку АДГ и, по мнению ряда исследователей, оказывает некоторое положительное инотропное действие. Исходя из сказанного, очевидна целесообразность блокирования дей-

В ряде исследований было отмечено, что венодилатирующее действие каптоприла аналогично таковому простагландинов группы E и простациклина, которые, кроме того, существенно увеличивают почечный кровоток. Было обнаружено, что блокада синтеза простагландинов индометацином может снижать гемодинамическую эффективность каптоприла [39].

Каптоприл выпускается в виде таблеток по 25, 50 и 100 мг. Действие каптоприла после разовой дозы проявляется через 30 минут, достигает максимума через 2–4 часа и продолжается не менее 5 ч. Подобные фармакодинамические параметры позволяют при 4-разовом назначении препарата за сутки длительно поддерживать стабильную концентрацию его в крови, а значит, клинический и гемодинамический эффекты, т.е. обеспечивают возможность применять каптоприл при длительном лечении хронической недостаточности кровообращения [76].

Нифедипин

Вопрос о целесообразности использования антагонистов кальция в лечении тяжелой недостаточности кровообращения до недавнего времени стоял довольно остро, так как эти препараты, благодаря своему механизму действия могут снижать сердечный выброс. Однако в ряде работ последних лет было отмечено, что нифедипин вполне успешно можно использовать в лечении различных форм сердечной недостаточности [64].

Основой действия нифедипина является способность снижать тонус периферических сосудов (артериол) за счет блокады входа кальция в клетки их гладкой мускулатуры. Многими авторами отмечено явное преобладание артериолодилатирующего действия нифедипина над венодилатирующим [98]. Причем часто действие нифедипина на гладкомышечную ткань периферических сосудов превосходило его отрицательное инотропное действие. Кроме того, нифедипин способен непосредственно расширять артериолы малого круга кровообращения, причем, даже

при первично-легочной гипертонии [30]. Препарат значительно снижает посленагрузку, приводя к опосредованному увеличению сердечного выброса, а на преднагрузку влияет слабо и конечно-диастолическое давление в левом желудочке почти не снижает. Под действием нифедипина несколько повышается частота сердечных сокращений. Препарат за счет снижения ОПСС и увеличения сердечного выброса улучшает питание периферических тканей и переносимость физической нагрузки. При использовании в адекватных дозах – 10–20 мг на прием препарат оказывает действие начиная с 20 минуты; максимум влияния приходится на период 45–120 минут, а продолжительность действия достигает 6 часов. Снижение артериального давления, как правило, бывает незначительным и легко переносится больными [17].

Таким образом, нифедипин можно рассматривать как мощный, преимущественно артериодилататор, снижающий посленагрузку и приводящий к росту сердечного выброса. Некоторые авторы, отмечая положительное действие нифедипина при сердечной недостаточности, даже сравнивали его действие с «эталонным» сосудорасширяющим агентом – нитропруссидом натрия. И хотя нифедипин и уступал нитропруссиду, но его четко выраженное положительное периферическое действие наряду со способностью существенно увеличивать сердечный выброс определило его широкое внедрение в лечение больных с тяжелыми формами хронической недостаточности кровообращения, особенно в комбинации с сердечными гликозидами [23].

1.3. Влияние препаратов, применяемых в лечении сердечной недостаточности на агрегацию тромбоцитов

Возможности ингибции агрегационной способности тромбоцитов при различной патологии, когда имеется резкое усиление агрегации, в частности при сердечной недостаточности рассматриваются многими авторами [65].

В действии препаратов на агрегацию тромбоцитов придается значение многим факторам. Во-первых, это сила электрического отталкивания тромбоцитов. Другие авторы считают важнейшей способностью АДФ открывать на мембране тромбоцитов рецепторные места для связывания фибриногена с мембраной тромбоцита дисульфидными связями. Прямое антиагрегационное действие может достигаться при воздействии на фосфолипидный состав мембран, особенно на гликопротеиды, являющиеся рецепторами индукторов агрегации. Большое количество исследований свидетельствует о важности воздействия на уровень циклических нуклеотидов в тромбоцитах. Причем агрегация прямо пропорциональна содержанию циклического АМФ. Важнейшее значение в изменении агрегационной способности тромбоцитов придается изменению метаболизма простагландинов [70].

Простациклин и простагландины Е влияют на функциональное состояние тромбоцитарных мембран и уменьшают агрегацию. Причем, действие простациклина и простагландинов ослабевает при увеличении содержания ионов кальция. Блокаторы кальция снижают агрегацию не только за счет снижения его количества в тромбоцитах, но и в связи с уменьшением проникновения его и действия на мембрану тромбоцитов [44].

Исходя из сказанного, можно привести ряд исследований, в которых *in vitro* и *in vivo* однозначно было показано, что антагонисты кальция и, в частности, нифедипин являются антиагрегационными агентами [21]. Кроме того, при действии кальциевых антагонистов антиагрегация может выступать в связи с усилением влияния простагландина Е или простациклина. Антиагрегационным действием обладает и прямой артериолодилатор гидралазин и нитропруссид натрия, что также связывается с избирательной блокадой входа кальция в клетки [76].

Специальные исследования показали, что катехоламины, прежде всего норадреналин, — это индукторы агрегации. Поэтому

α -блокаторы оказывают антиагрегационное действие. Однако α -рецепторы тромбоцитов оказались по своей структуре близкими к α_2 -пресинаптическим рецепторам симпатической нервной системы. Исходя из этого, селективные постсинаптические α -адреноблокаторы обладают очень слабым антиагрегационным действием [87].

Что касается диуретиков и, в том числе, фуросемида, то имеются данные о его способности усиливать агрегацию тромбоцитов и ухудшать микроциркуляцию. Однако имеются сообщения и о способности фуросемида усиливать синтез простациклина и вызывать дезагрегацию тромбоцитов. Это позволило рекомендовать лазикс к применению при тяжелой сердечной недостаточности и риском тромбоэмболических осложнений. Подтверждением способности фуросемида стимулировать синтез простациклина является возможность блокады действия диуретика индометацином. Объединение этих полярных точек зрения можно сделать, выступая с позиций наличия двух фаз действия лазикса: сосудистой, протекающей при увеличении синтеза простациклина, и диуретической, при которых и по-разному реагирует и система агрегационной способности тромбоцитов [65].

Сердечные гликозиды, поскольку они за счет блокады Na^+/K^+ – АТФ-азы увеличивают содержание ионизированного кальция в клетках, в том числе и тромбоцитах, должны усиливать агрегацию тромбоцитов. Однако известно, что при сердечной недостаточности прямое периферическое действие дигиталиса может нивелироваться вторичными его эффектами. Исходя из этого, можно интерпретировать данные Бажедомовой Н.П. о некотором снижении агрегации при комплексном лечении ХНК с применением гликозидов [35].

Наиболее сложным для интерпретации по влиянию на агрегационную способность тромбоцитов является препарат каптоприл. Во-первых, специальных исследований по этому вопросу не проводилось. Однако за счет активации синтеза

простациклина, нарушения инактивации брадикинина за счет блокады кининазы и некоторого снижения содержания норадреналина каптоприл должен оказывать антиагрегационный эффект [94].

Таким образом, имеющиеся данные о воздействии дигоксина, лазикса, пратсиола, каптоприла, нифедипина на агрегацию тромбоцитов при ХНК не позволяют нам (за исключением Ca^{2+} антагонистов) определить особенности действия каждого из основных средств лечения сердечной недостаточности на состояние периферического кровообращения, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов. В связи с этим следует считать актуальной поставленную задачу изучения влияния указанных средств на микроциркуляторные процессы [62].

Глава II

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ТОНУСА, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА ТКАНЕЙ) И АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Как известно, у больных с сердечной недостаточностью имеются серьезные нарушения центральной гемодинамики, которые неизбежно сопровождаются компенсаторной реакцией периферического сосудистого русла. Конструкция периферических артериол и венул сопровождается нарушением микроциркуляторных процессов, прежде всего кислородного режима тканей. Третьим важнейшим звеном в нарушении периферической гемодинамики и микроциркуляции является изменение агрегационной способности тромбоцитов. Увеличение агрегации тромбоцитов реализуется их склеиванием и повышает риск тромбоэмболических осложнений. Мы изучили состояние этих трех звеньев у больных с различными заболеваниями, приведшими к разви-

тию декомпенсации и с различными стадиями недостаточности кровообращения.

2.1.1. Состояние сосудистого тонуса у больных с сердечной недостаточностью

На этом этапе исследования было обследовано 58 больных, у которых определялся венозный тонус (ВТ) и регионарное сосудистое сопротивление (РСС) сосудов предплечья. В группу вошли 15 больных с ревматическими пороками сердца, 22 – с дилатационной кардиомиопатией и 21 больной – с ишемической болезнью сердца. У 7 больных была недостаточность кровообращения I стадии, у 17 – ПА стадии, у 26 – ПБ стадии и у 8 – ША стадии. В качестве нормы использовались данные, полученные в клинико-функциональном отделе ВКНЦ АМН СССР при обследовании практически здоровых лиц с использованием той же аппаратуры и того же методического подхода.

Результаты изменения ВТ и РСС в зависимости от стадии недостаточности кровообращения представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, степень констрикции периферических артериол и венул нарастает с увеличением тяжести декомпенсации. Уже на начальных стадиях недостаточности кровообращения отмечается достоверное возрастание ВТ до 15,3 мм рт.ст./мл 100 г ткани и РСС до $34,8 \pm 2,5$ мм рт.ст./мл 100 г ткани мин. При ПА стадии декомпенсации наблюдается дальнейшее увеличение ВТ до 21,8 мм рт.ст./мл 100 г ткани, а РСС практически не отличается от значений при I стадии НК. Достоверно увеличивается констрикция венул и артериол от ПА к ПБ стадии НК: ВТ до 27,7 мм рт.ст./мл 100 г ткани, а РСС до $42,8 \pm 1,4$ мм рт.ст./мл 100 г ткани, мин. Различий в показателях сосудистого тонуса у больных со ПБ и ША стадиями выявлено не было. Учитывая полученные данные, мы сочли наиболее верным объединение больных в две группы: с умеренной (I–ПА ст. НК) и тяжелой

**Состояние периферического сосудистого тонуса
у больных с различной степенью декомпенсации**

Группы больных	ВТ мм рт.ст. мл. 100 г ткани	РСС мм рт.ст мл. 100 г ткани мин
1. Контроль	8,5+0,34	19,6+2,6
2. НК I ст. (7)	15,3+2,6**	34,8+2,5***
3. НК ПА ст. (17)	21,8+2,1***	36,6+1,6***
4. НК ПБ ст. (26)	27,7+2,7***	42,8+1,4***
5. НК ША ст. (8)	29,4+2,6***	44,5+2,3***
P_{2-3}	<0,05	н.д.
P_{2-4}	<0,01	<0,01
P_{2-5}	<0,001	<0,01
P_{3-4}	<0,05	<0,05
P_{3-5}	<0,05	<0,05
P_{4-5}	н.д.	н.д.
6. НК I-ПА ст. (24)	19,7+0,7***	36,1+2,4***
7. НК ПБ-ША ст. (34)	28,2+3,0**	43,0+2,4***
P_{6-7}	<0,05	<0,05

Приложение: ** $P < 0,01$; *** $P < 0,01$; достоверность по сравнению с контролем.

сердечной (ПБ–ША ст. НК) недостаточностью. Эти результаты представлены в таблице 1 и подтверждают полученный вывод: начиная уже с I стадии НК, у больных имеется спазм периферических артериол и венул, увеличивающийся параллельно прогрессированию сердечной недостаточности. Отсутствие значительной разницы между показателями ВТ и РСС при I и ПА ста-

диях НК, а также при ПБ и ША стадиях НК позволяет выделить две самостоятельные подгруппы с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью.

В таблице 2 представлены результаты изучения состояния ВТ и РСС в зависимости от характера основного заболевания.

Как видно из таблицы, обследованных нами у больных с РЛС, ДКМП и ИВС была примерно одинаковая степень декомпенсации (ФК НК) и при этом практически отсутствовала разница в состоянии периферического сосудистого тонуса у больных с различными заболеваниями, приведшими к развитию декомпенсации. Лишь у больных с ДКМП был чуть выше ВТ, что, очевидно, характеризует большую заинтересованность компенсаторной роли закона Франка – Старлинга у этой категории больных с резкой дилатацией всех камер сердца.

Таблица 2

Изменение сосудистого тонуса у больных с сердечной недостаточностью при различных заболеваниях

Группы больных	ХСН	ВТ мм рт.ст. мл. 100 г	РСС мм рт.ст. мл. 100 г
		ткани	ткани, мин.
1. Контроль	0	8,5+0,34	19,6+2,6
2. РЛС (15)	2,67+0,18	21,0+2,1 TM	36,7+3,6 TM
3. ДКМП (22)	2,44+0,16	27,6+2,0	45,5+4,0 ^{***}
4. ИВС (21)	2,72+0,14	23,3+2,6 ^{***}	36,5+3,0 TM
P ₂₋₃	н.д.	<0,05	н.д.
P ₂₋₄	н.д.	н.д.	н.д.
P ₃₋₄	н.д.	н.д.	н.д.
ВСЕГО (58)	2,60+0,17	24,3+2,6 ^{***}	40,1+3,5 ^{***}

Таким образом, выраженность констрикции периферических артериол и венул нарастает с прогрессированием декомпенсации сердца вне зависимости от характера основного заболевания, приведшего к недостаточности кровообращения.

2.1.2. Состояние микроциркуляции (кислородного режима тканей) у больных с декомпенсацией

Основные параметры, определяющие состояние кислородного режима тканей, изучались у тех же 58 больных, что и тонус периферических сосудов. В качестве нормы использовались данные, полученные в клинико-функциональном отделе ВКНЦ АМН СССР при обследовании практически здоровых лиц, при использовании той же аппаратуры и того же методического подхода (И.И. Алмазов). Результаты представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, показатель напряжения кислорода в периферических тканях (коже предплечья) у больных с I и ПА стадией НК оставался в пределах нормы, что отражает достаточную степень компенсаторных возможностей организма при умеренной декомпенсации. В поздних стадиях НК этот показатель значительно снижался, что отражает наличие у таких больных гипоксии тканей, которая уже не может компенсироваться. Показатель PO_2 составил $40,3 \pm 2,2$ мм рт.ст. при ПБ ст. НК и $36,7$ мм рт.ст. при НК ША стадии. Показатель L_1 время от первого вдоха испытуемым кислорода до начала прироста содержания последнего в тканях прогрессивно увеличивался с нарастанием декомпенсации, достоверно превосходя данные контроля: при I ст. НК — $23,6 \pm 2,2$ сек., при ПА ст. — $24,5 \pm 2,3$, при ПБ ст. — $28,5 \pm 2,2$ и при ША ст. НК — $29,0 \pm 2,8$ сек. Это интегральный показатель, отражающий сумму процессов: эффективность дыхания, альвеолярной диффузии, скорости кровотока и состояние артериол. Учитывая отсутствие различий в длительности периода L_1 у больных с различной степенью декомпенсации, этот показатель не имеет четкого диагностического значения.

Показатель V_p , отражающей скорость увеличения содержания кислорода в периферических тканях в ответ на ингаляцию кислорода (иными словами процессы доставки и утилизации кислорода на периферии), не отличался от контроля при умеренной декомпенсации I-ПА стадий и резко снижался при выраженной декомпенсации ПБ-ША ст. Таким образом, при тяжелой сердечной недостаточности нарушается деятельность микрососудистого русла, доставка кислорода к тканям и скорость его утилизации.

Таблица 3

Состояние микроциркуляции у больных
о различной степени декомпенсации

Группа больных	PO_2 мм рт.ст.	(сек)	1 мм рт.ст. сек	2 мм от.ст. сек	3 мм от.ст. сек
1. Контроль	52,8±2,7	17,1±1,9	23,3±2,7	16,2±1,8	21,8±2,8
2. НК (7)	55,5±2,9	23,6±2,2*	20,2±2,3	17,0±2,1	19,3±2,6
3. НК ПА от. (17)	51,9±3,2	24,5±2,3*	18,8±2,2	16,4±1,9	17,9±1,5
4. НК ПВ от. (26)	40,3±2,2**		12,1±2,0 ^{30*}	13,3±2,2	13,4±2,6**
5. НК ША от. (8)	36,7±2,9**	29*0±2,8**	10,9±2,6**	12,0±1,5	12,0±1,3**
P_{2-3}	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
P_{2-4}	<0,01	н.д.	<0,05	н.д.	<0,05
P_{2-5}	<0,01	н.д.	<0,01	<0,05	<0,05
P_{3-4}	<0,06	н.д.	<0,05	н.д.	н.д.
P_{3-5}	<0,01	н.д.	<0,05	н.д.	<0,05
P_{4-5}	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
6. НК I-ПА ст. (24)	54,3±3,3	24,0±2,4*	19,8±2,5	16,8±2,2	18,5±2,0
7. НК ПБ-ША ст. (34)	37,6±2,5	28,8±2,7**	11,4±1,4**	12,8±2,0	12,9±1,9 [^]
P_{6-7}	<0,001	н.д.	<0,05	н.д.	<0,01

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; по сравнению с контролем.

Показатель V_2 , отражающий интенсивность метаболизма периферических тканей (скорость утилизации и использования кислорода в условиях ишемии), прогрессивно ухудшался с нарастанием декомпенсации от I-ПА к ПБ-ША стадии НК, что свидетельствует о нарушениях процессов тканевого дыхания при тяжелой сердечной недостаточности. Однако изменения этого показателя были недостоверны.

Не отличался достоверно от контроля при умеренной сердечной недостаточности I-ПА стадии и показатель V_0^* , отражающий резервные возможности микроциркуляторного русла (скорость нарастания содержания O_2 в периферических тканях в условиях постишемической гиперемии). При НК ПБ-ША стадии этот показатель достоверно снижался».

Таким образом, при прогрессировании НК от I-ПА стадии к ПБ-ША стадии, снижается напряжение кислорода в периферических тканях, скорость его доставки и утилизации, нарушаются процессы тканевого дыхания и отсутствуют достаточные резервные возможности микроциркуляторного русла.

Так, показатель PO_2 снижается с $54,3 \pm 3,3$ до $37,6 \pm 2,5$ мм рт. ст., на $30,85\%$ ($p < 0,05$), показатель V_1 с $19,8 \pm 2,5$ до $11,4 \pm 1,4$ мм рт.ст. на $42,4\%$ ($p < 0,01$), показатель V_2 с $16,8 \pm 2,2$ до $12,8 \pm 2,0$ мм рт.ст./сек. на $23,8\%$ (н.д.) и показатель V_3 с $18,5 \pm 2,0$ до $12,9 \pm 1,9$ мм, рт.ст./сек. на $30,3\%$ ($p < 0,01$) при увеличении степени декомпенсации от I-ПА стадии к ПБ-ША стадии, соответственно.

Результаты изменения показателей микроциркуляции и кислородного режима тканей в зависимости от характера основного заболевания представлены в таблице 9. Как видно из таблицы, степень декомпенсации (ФК НК) у больных с пороками сердца, дилатационными кардиомиопатиями и ишемической болезнью сердца в обследованной нами группе была примерно одинаковой. Достоверных различий в степени нарушений показателей микроциркуляции и кислородного режима тканей в зависимости

от характера основного заболевания выявить не удалось. Хотя у больных с ДКМП, у которых декомпенсация развивается гораздо быстрее, чем при РЛС и ИБС, показатель напряжения кислорода в периферических тканях (PO_2) достоверно не отличался от контроля – $48,1 \pm 2,9$ мм рт.ст. и была сохранена резервная активность микрососудистого русла: $Vo - 18,2 + 1,9$ мм рт.ст./сек., что незначительно и недостоверно ниже контрольных показателей.

Таблица 4

Изменение микроциркуляции (кислородного режима тканей) у больных с сердечной недостаточностью» и различными формами

Группы больных	ФК НК	PO_2 мм рт.ст.	сак.	1 мм рт.ст./ сек.	2 мм рт.ст./ сек.	3 мм рт.ст./ сек.
1. Контроль	0	$52,8 \pm 42,7$	$17,1 \pm 1,9$	$23,3 \pm 42,7$	$16,2 \pm 41,8$	$21,8 \pm 2,8$
2. РЛС (16)	$2,67 \pm 40,18$	$43,1 \pm 42,1^*$	$24,0 \pm 1,8^{**}$	$19,1 \pm 42,9$	$14,8 \pm 1,5$	$14,4 \pm 2,1^*$
3. ДКМП (22)	$2,44 \pm 40,16$	$48,1 \pm 42,9$	$28,0 \pm 3,4^{**}$	$15,7 \pm 41,8^*$	$16,6 \pm 1,6$	$18,2 \pm 1,9$
4. ИБС (21)	$2,72 \pm 40,14$	$43,4 \pm 42,8^*$	$25,6 \pm 2,6^{**}$	$14,0 \pm 41,8^*$	$13,6 \pm 1,9$	$13,7 \pm 2,2^*$
P_{2-3}	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
P_{2-4}	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
P_{3-4}	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
Всего (58)	$2,60 \pm 0,17$	$46,0 \pm 42,6^*$	$26,1 \pm 2,7^{**}$	$15,9 \pm 42,1^*$	$15,0 \pm 41,7$	$15,6 \pm 2,0^*$

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Достоверность по сравнению с контролем.

Таким образом, так же как и при оценке состояния периферического сосудистого тонуса, можно констатировать, что нарушения в системе микроциркуляции и кислородного режима тканей практически не зависят от характера основного заболевания (хотя при ДКМП вследствие быстрого развития НК резервные возможности микроциркуляторного русла несколько выше по сравнению с РЛС и ИБС). Значительные нарушения в этой системе отражают прогрессирование сердечной недостаточности до ПБ-ША стадии.

2.1.3. Состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводилось у 91 больного с НК и у 15 практически здоровых лиц. В состав основной группы входило 12 больных с НК I ст., 29 – со ПА ст., 40 – с ПБ ст. и 10 – с ША ст. Причиной сердечной недостаточности были: РЛС у 21 больного, ДНМП у 33 и ИБС у 37 больных. В состав группы вошло 17 женщин и 74 мужчины в возрасте 16–72 (46,7±1,6) лет.

Контрольную группу составили 5 женщин и 10 мужчин в возрасте от 23 до 61 (39,0±2,1) лет. Изучались показатели агрегации при стимуляции АДФ в концентрациях 2×10^{-5} моль и -2×10^{-3} ммоль, высчитывался процент прироста агрегации в ответ на стимуляцию в 100 раз более насыщенным раствором АДФ и определялось количество случаев тромбоцитопатии с резким нарушением и извращением агрегации в ответ на стимуляцию АДФ.

Как видно из таблицы 5, в контрольной группе $T_{ма}$ (АДФ 2×10^{-5} ммоль) – в дальнейшем T_1 – составляла $45,3 \pm 3,4\%$, $T_{ма}$ (АДФ 2×10^{-5} ммоль) – в дальнейшем T_2 – $57,2 \pm 3,7\%$, процент прироста агрегации на большую стимуляцию – в дальнейшем dT – $28,7 \pm 2,6\%$.

У больных с сердечной недостаточностью усиление агрегации тромбоцитов наблюдалось уже начиная с I стадии НК. T_1 увеличивалась до $64,2 \pm 1,8\%$ (на $37,3\%$, $p < 0,001$), T_2 до $72,7 \pm 1,7\%$ (на $27,1\%$, $p < 0,001$), а прирост агрегации dT на стимуляцию АДФ снижается до $13,7 \pm 2,1\%$. При ПА стадии НК происходило дальнейшее усиление агрегации тромбоцитов, однако достоверных различий по сравнению с I стадией декомпенсации выявлено не было.

При развитии НК ПБ стадии отмечалось резкое усиление агрегации по сравнению с ранними стадиями НК: T_1 составляла $79,3 \pm 2,2\%$, T_2 – $84,1 \pm 1,9\%$, dT – снижался до $6,7 \pm 1,4\%$. Это от-

ражало усиление агрегации, нарушение и истощение резервных возможностей. У I больного (2,9%) отмечалась крайняя степень расстройств агрегации – тромбоцитопатия. На меньшую концентрацию АДФ отмечалась большая агрегация и, кроме того, появлялась дезагрегационная кривая с резко сниженными показателями агрегации – 21,1%. Это можно рассматривать как срыв компенсаторных возможностей.

При НК ША ст. достоверных различий в показателях агрегации по сравнению с ПБ стадией отмечено не было, лишь количество тромбоцитопатий увеличилось до 4(40%), $p < 0,01$.

Таблица 5

Состояние агрегации тромбоцитов у больных с различной степенью декомпенсации

Группы больных	$T_{\text{мз}}\%$ (АДФ $2 \cdot 10^{-5}$) ммоль	$T_{\text{мз}}\%$ (АДФ $2 \cdot 10^{-3}$) ммоль	Процент прироста	P_1	Тромбоцитопатия
1. Контроль (n=15)	$45,3 \pm 3,4$	$67,2 \pm 3,7$	$+28,7 \pm 2,6$	$<0,03$	–
2. НК I от. (12)	$64,2 \pm 1,8^{***}$	$72,7 \pm 1,7^{***}$	$+13,7 \pm 2,1^{***}$	$<0,01$	–
3. НК ПА ст. (29)	$67,8 \pm 1,9^{***}$	$77,1 \pm 1,6^{***}$	$+16,1 \pm 1,4^{***}$	$<0,001$	–
4. НК ПБ ст. (40)	$79,3 \pm 2,2^{***}$	$84,1 \pm 1,9^{***}$	$+6,7 \pm 1,4^{***}$	Н.Д.	I (2,8*)
5. НК ША ст. (10)	$79,4 \pm 2,4^{***}$	$82,3 \pm 2,4^{***}$	$+3,9 \pm 1,7$	Н.Д.	4 (40%)
P_{2-3}	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	–	–
P_{2-4}	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	–	–
P_{2-6}	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	–	–
P_{3-4}	$<0,01$	$<0,05$	$<0,01$	–	–
P_{3-6}	$<0,01$	$<0,05$	$<0,001$	–	–
P_{4-5}	Н.Д.	Н.Д.	Н.Д.	–	$<0,01$
6. НК I-IIA (4)	$66,8 \pm 1,3^{***}$	$75,6 \pm 1,3^{***}$	$+14,7 \pm 2,1^{***}$	$<0,001$	–
7. НК ПБ-IIIA (50)	$79,4 \pm 2,2^{***}$	$83,7 \pm 1,7^{***}$	$+6 \pm 1,6^{***}$	н.д.	5 (10%)
P_{6-7}	$<0,01$	$<0,06$	$<0,05$		

Примечание: ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; достоверность по сравнению с контролем.

Таким образом, имеющееся уже в ранних стадиях НК усиление агрегации тромбоцитов значительно усиливается и может играть важную роль в прогнозе и лечении пациентов с НК ПБ-ША стадии.

При рассмотрении состояния системы агрегации тромбоцитов у больных с различными заболеваниями, приведшими к развитию декомпенсации (табл. 6), какой-либо разницы между РЛС, ДКМП и ИВС выявить не удалось. Это можно связать с примерно равным средним ФК НК у обследованных нами больных с различными заболеваниями. Можно отметить, что возрастание показателей T_1 и T_2 и уменьшение дТ по сравнению с контролем отмечено во всех изучавшихся группах больных.

Таким образом, агрегация тромбоцитов, так же как тонус периферических сосудов, показатели микроциркуляции и кислородного режима тканей мало зависит от характера основного заболевания, и резкое усиление агрегации и истощение резервных возможностей наблюдаются при выраженной НК (ПБ-ША стадий).

Мы провели анализ сравнительного состояния агрегационной способности тромбоцитов у больных с наличием синусового ритма и мерцательной аритмии. У 66 больных с синусовым ритмом средняя степень декомпенсации составила $2,49 \pm 0,16$, а у 25 больных с мерцательной аритмией $2,54 \pm 0,15$, т.е. практически не различались. Достоверных отличий в состоянии агрегационной способности тромбоцитов выявлено не было. Показатель T_1 составил $71,9 \pm 2,1$ и $72,9 \pm 1,8\%$ ($p < 0,1$), T_2 $79,2 \pm 1,4$ и $80,1 \pm 1,1$ ($P < 0,1$) и дТ $9,0 \pm 2,0\%$ и $8,5 \pm 1,7\%$ при синусовом ритме и мерцательной аритмии, соответственно. Таким образом, на материале больных с выраженной декомпенсацией, обследованных в настоящей работе, существенного воздействия ритма сердца на агрегационную способность тромбоцитов выявить не удалось.

Таблица 6

**Изменение агрегации тромбоцитов у больных
с сердечной недостаточностью и различными формами**

Группы больных	ФК НК	Тма% (АДФ $2 \cdot 10^{-5}$) ммоль	Тма% (АДФ $2 \cdot 10^{-3}$) ммоль	Процент прироста	р ₀
1. Контроль (19)	0	46,3±3,4	57,2±3,7	+28,7±2,6	<0,05
2. РПС (21)	2,61±0,13	73,4±1,9***	80,3±1,7***	+9,2±1,0***	<0,01
3. ДКМП (33)	2,36±16	70,5±2,6***	78,9±1,1***	+8,7±2,9***	<0,01
4. ИБС (34)	2,62±0,15	73,9±1,3***	79,8±0,9***	+8,7±1,4***	<0,01
P ₂₋₃	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	
P ₂₋₄	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	
P ₃₋₄	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	
Всего (91)	2,52±0,14	72,6±1,9***	79,6±1,2***	+8,8±1,9***	<0,05

Примечания:

1) P – достоверность разницы в агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции разными концентрациями АДФ ($2 \cdot 10^{-5}$ мМ и $2 \cdot 10^{-3}$ мМ).

2) ***P < 0,001, достоверность по сравнению с контролем.

Указанный эффект хорошо виден из рис. 2 и 3. Как видно из рис. 2, показатели T_1 и T_2 значительно возрастают с увеличением выраженности НК, показатель дТ, отражающий наличие резервных возможностей системы агрегации, неуклонно снижается. Различий у больных I и ПА ст., ПБ и ША ст. между собой выявить не удалось, а между группами с I–ПА стадией и РБ–ША стадией они были значительными и достоверными.

На рис. 3 хорошо видно отсутствие достоверной разницы в состоянии агрегации тромбоцитов у больных с различными заболеваниями, приводящими к развитию недостаточности кровообращения.

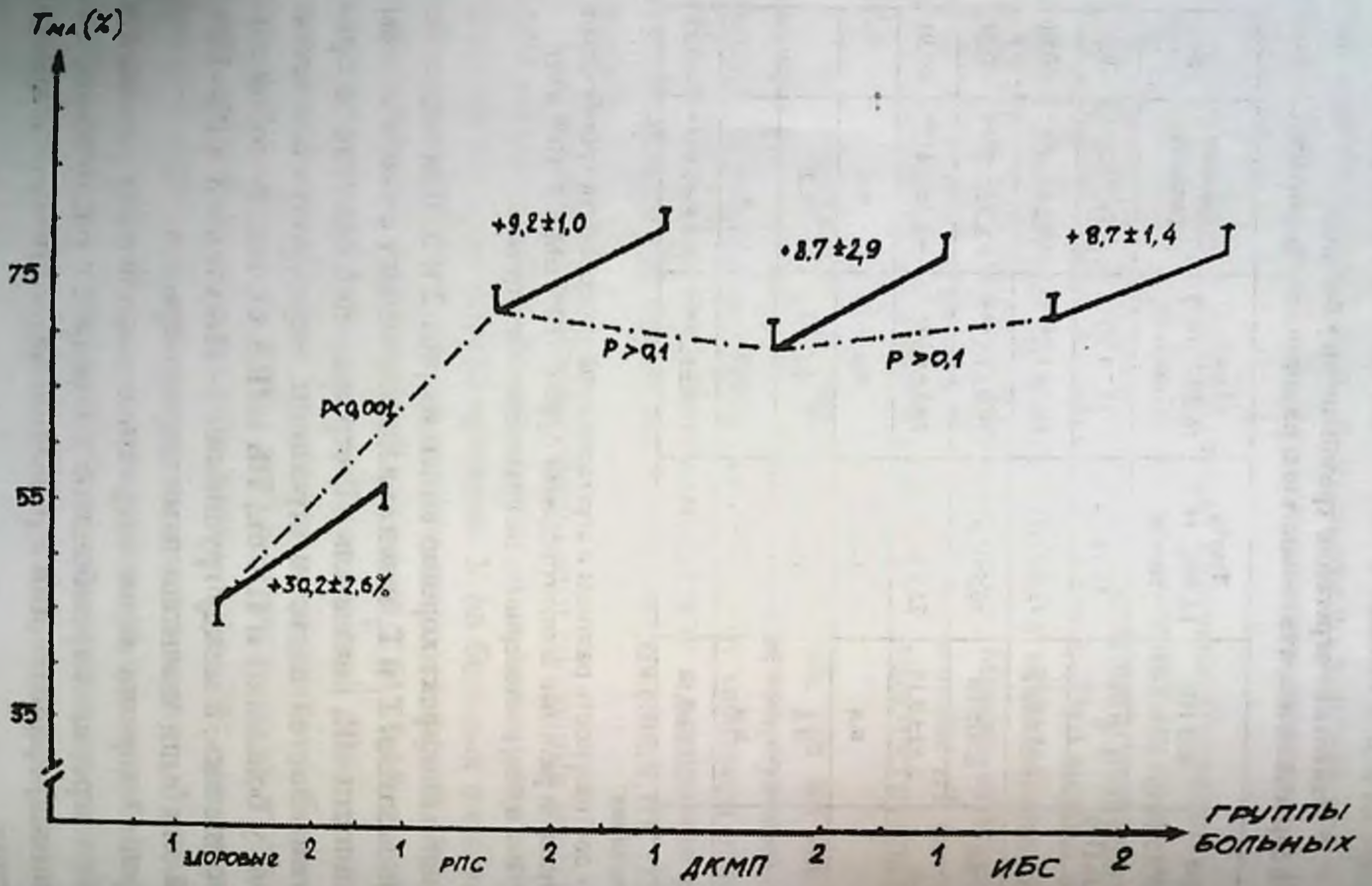


Рис. 2. Динамика агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от характера основного заболевания

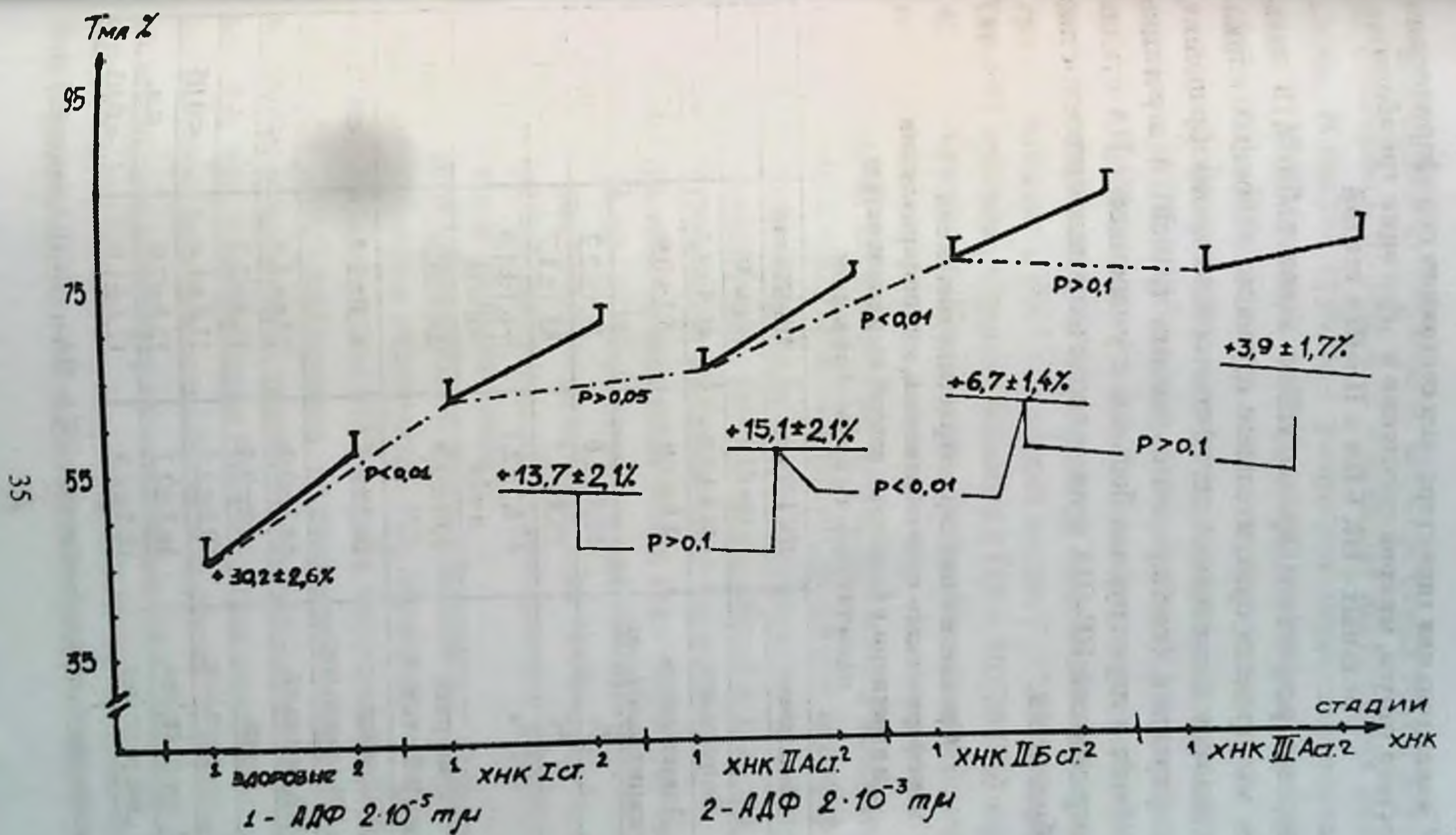


Рис. 3. Динамика агрегационной способности тромбоцитов в зависимости от степени ХНК

2.1.4. Сравнительная характеристика состояния периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с НК I-ПА и ПБ-ША стадий

Учитывая результаты предыдущего этапа работы, в дальнейшем мы провели сравнительное изучение основных клинических данных и состояния периферического кровообращения, микроциркуляции (кислородного режима тканей) и агрегации тромбоцитов в двух группах больных с умеренной I-ПА стадии НК и выраженной ПБ-ША стадии сердечной недостаточностью кровообращения.

Таблица 7

Сравнительная характеристика состояния периферического кровообращения, микроциркуляции и агрегации у больных с разной выраженностью недостаточности кровообращения

	Показатель	НК I-ПА ст. n=41	ПБ-ША ст. n=50	P
1.	Возраст, лет	44,9±2,0	48,5±1,6	н.д.
2.	Длительность декомпенсации, лет	3,9±2,0	5,1±0,9	Н.Д.
3.	T ₁ %	66,8±2,0	79,4±2,2	<0,01
4.	T ₂ %	75,8±1,3	83,7±1,7	<0,01
5.	дТ %	+14,7±2,1 n=24	+6,1±1,6 n=34	<0,01
6.	BT, мм рт.ст. мл. 100 г ткани	19,7±2,7	28,2±3,0	<0,05
7.	РСС, мм рт.ст. мл. 100 г ткани, мин.	36,1±2,4	43,0±2,4	<0,05
8.	PO ₂ , мм рт.ст.	54,3±3,3	37,6±2,5	<0,001
9.	L ₁ сек.	24,0±2,4	28,8±2,7	н.д.
10.	V ₁ , мм рт.ст./сек.	19,8±2,5	11,4±1,4	<0,05
11.	V ₂ мм рт.ст./сек.	16,8±2,2	12,8±2,0	н.д.
12.	V ₃ , мм рт.ст./сек.	18,5±2,0	12,6±1,9	<0,05

P – достоверность между больными с НК I-ПА и РБ-ША стадий.

Как видно из таблицы 7, больные обеих групп достоверно не отличались по возрасту и времени наступления декомпенсации. В состав группы с умеренной недостаточностью входило 8 (19,5) больных с РПС, 18 (43,9%) больных с ДКМП и 15 (36,6%) с ИБС.

Группу больных с тяжелой сердечной недостаточностью составляли 13 (26,0%) больных с РПС, 15 (30,0%) больных с ДКМП и 22 (44%) больных с ИБО*. Таким образом, не наблюдалось и достоверных отличий по характеру основного заболевания. В группу больных с НК I-ПА стадий вошло 7 (17,1%) женщин и 34 (82,9%) мужчин, в группу больных с НК – 10 (20,0%) женщин и 40 (80,0%) мужчин. Так что группы не отличались и по половому составу.

Как видно из результатов, представленных в таблице, первое впечатление о четкой зависимости состояния периферической гемодинамики, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов от деления больных на две группы с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью полностью подтверждается.

Периферический венозный тонус был повышен, составляя при НК I-ПА ст. 232% от нормы, а при НК ПБ-ША ст. – 313%; РСС также значительно повышалось до 184% и 219%, соответственно. Причем, при тяжелой СН констрикция периферических сосудов была достоверно выше.

Состояние кислородного режима тканей при декомпенсации также существенно изменялось. PO_2 тканей при умеренной декомпенсации составляло 103% нормы, что отражало напряжение компенсаторных механизмов, позволивших поддерживать снабжение периферических тканей кислородом на адекватном уровне. При прогрессировании НК PO_2 резко снижалось до 71,2% нормы, отражая гипоксию органов и тканей. Скорость доставки кислорода к периферическим тканям (L_1) снижалась при НК I-ПА ст. до 85% нормы, а при НК ПБ-ША стадии до 48,9%. Таким образом, видно, что доставка кислорода на периферию и на-

пряжение кислорода в периферических органах достоверно снижались при прогрессировании декомпенсации.

Уровень потребления кислорода периферическими тканями в условиях ишемии (V_2) при умеренной декомпенсации составлял 104%, отражая еще достаточный уровень компенсации, а при НК ПБ-ША стадий снижался до 79% нормы и, хотя достоверно не отличался от показателя в группе с меньшей выраженностью сердечной недостаточности, показывал резкое угнетение метаболических и микроциркуляторных обменных процессов в периферических тканях.

Резервные возможности микроциркуляторного русла в условиях постишемической гиперемии (V_3) были несколько снижены при НК I-ПА стадии до 84,9%, т.к. именно за счет «включения» резервов при этой степени декомпенсации еще поддерживался на оптимальном уровне кислородный режим периферических тканей. При тяжелой сердечной недостаточности резервные возможности микроциркуляторного русла резко снижаются до 57,8% от нормы.

Таким образом, при умеренной степени декомпенсации, несмотря на спазм периферических сосудов, микроциркуляторные процессы и кислородный режим тканей за счет включения резервных механизмов компенсации поддерживаются на нормальном уровне и только при дальнейшем прогрессировании сердечной недостаточности происходит выраженное и необратимое нарушение системы питания периферических тканей.

Нарушения в системе агрегации отмечаются уже начиная с I-ПА стадии НК: отмечается усиление агрегации на стимуляцию АДФ- T_1 до 147%, T_2 до 133% от нормы и значительное снижение резервных возможностей – процента прироста агрегации на стимуляцию в 100 раз большей концентрацией АДФ – от до 48,7% от нормы. Еще большие нарушения наблюдаются при прогрессировании декомпенсации до ПБ-ША стадии: T_1 увеличивается до 175% от нормы, T_2 до 146% а дТ снижается до 20,2% от нормы.

Нарушения в системе агрегации тромбоцитов имеют четкие клинические проявления. Так при НК I-ПА стадии тромбоэмболические осложнения наблюдались у 4 больных (9,8%), при НК ПБ-ША стадии же достоверно чаще – у 15 (30,0%, $p < 0,05$). Причем, при I-ПА стадии НК лишь в одном случае тромбоэмболия легочной артерии привела к гибели больного с ревматическим митрально-аортальным пороком сердца, а при НК ПБ-ША стадии тромбоэмболические осложнения явились причиной смерти 5 больных: у 2 больных с дилатационной кардиомиопатией в результате тромбоэмболий в сосуды головного мозга, у одного больного с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и одного больного с митральным пороком сердца с преобладанием недостаточности клапана в результате тромбоэмболий в систему легочной артерии. Еще у одного больного с дилатационной кардиомиопатией тромбоэмболия в почечную артерию вызвала присоединение почечной недостаточности к имеющейся недостаточности кровообращения ША стадии и, несмотря на активную терапию, его не удалось вывести из декомпенсации.

Учитывая важность оценки состояния периферической гемодинамики микроциркуляции и агрегации тромбоцитов, у больных двух клинически неоднородных групп с умеренной и тяжелой НК, мы провели аналогичный анализ у больных с различными нозологическими формами, приведшими к декомпенсации с целью убедиться в правомерности выдвинутой концепции о зависимости изменений периферического кровообращения от стадии декомпенсации и отсутствии четкой связи с характером основного заболевания.

Как видно из табл. 8, у больных с РЛС наблюдаются принципиально те же изменения в системе периферического сосудистого тонуса микроциркуляции и агрегационной способности тромбоцитов при прогрессировании декомпенсации от I-ПА стадии декомпенсации к ПБ-ША. Более подробно хочется остановиться именно на некоторых особенностях, присущих этому контингенту больных.

**Динамика состояния периферического кровообращения,
микроциркуляции и агрегационной способности тромбоцитов
у больных с ревматическими пороками сердца
и различной степенью декомпенсации**

Показатель	НК I-ПА ст.	НК ПБ-ША ст.	P
1. Возраст, лет	n=8 45,8±1,6	n=13 46,9±2,7	п.д.
2. Длительность декомпенсации, лет	4,7±1,4	9,6*1,1	<0,02
3. T ₁ , %	67,7±1,3	78,0±2,5	<0,01
4. T ₂ , %	75,8±1,6	83,9±2,3	<0,01
5. дT, %	+11,9±1,3 n=7	+7,3±1,2 n=8	<0,05
6. BT мм рт.ст. мл 100 г ткани	17,8±2,3	24,2±1,6	<0,05
7. PCC мм рт.ст. мл 100 г ткани мл 100 г ткани, мин.	30,7±1,9	40,8±2,6	<0,01
8. PO ₂ , мм рт.ст.	53,943,3	32,4±1,7	<0,001
9. L ₁ , сек.	19,0±1,6	29,0±2,5	<0,01
10. V ₂ , мм рт.ст./сек.	28,6±3,5	11,5±1,3	<0,01
11. V ₃ , мм рт.ст./сек.	18,4±1,3	11,3±1,9	<0,001
12. V ₃ , мм рт.ст./сек.	21,4±2,7	8,3±1,3	<0,001

Как видно из таблицы 8, особенностью развития декомпенсации при РЛС является тот факт, что сердечная недостаточность, как правило, развивается постепенно и длительность декомпенсации при НК ПБ-ША стадии достоверно больше, чем при НК I-ПА стадии. Это определяет достоверно большее нарушение в системе микроциркуляции у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения; в отличие от всей группы обследованных, о чем говорилось выше.

В частности, гораздо больше страдает скорость доставки кислорода на периферию (L_1), составляя, соответственно 123% и 49,4% потребления кислорода тканями при ишемии (V_2) – 113,6% и 69,8% и резервные возможности микроциркуляторного русла при постишемической гиперемии (V_3) – 98,2% и 38,1%, при НК I-ПА к ПБ-ША стадии, соответственно.

Эти результаты свидетельствуют, что в процессе постепенного развития декомпенсации на начальной ее стадии напряжение компенсаторных микроциркуляторных механизмов позволяет поддерживать на нормальном уровне кислородный режим тканей – PO_2 – 102% нормы. При срыве же механизмов компенсации на фоне прогрессирующей недостаточности кровообращения наблюдаются тяжелые нарушения микроциркуляции.

Как уже говорилось выше, длительность латентного периода L_t от момента начала ингаляции кислорода до прироста его содержания в периферических тканях трудна для интерпретации. Но в данном случае достоверное удлинение этого показателя при НК ПБ-ША стадии можно связать с развивающимся при длительном развитии декомпенсации самостоятельном поражении сосудов малого круга кровообращения, нарушением альвеолярной диффузии и оксигенации крови. Хотя полностью нельзя исключить и роль снижения общей скорости кровотока и, кроме того, конструкции артериол.

Динамика нарушений периферического сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов была такой же, как и по группе в целом: достоверное возрастание BT , RCC , T_1 и T_2 от нормы к I-ПА стадии НК и еще большее увеличение ко ПБ-ША стадии НК. Показатель резервных возможностей агрегации тромбоцитов от dT достоверно снижался от нормы к I-ПА стадии НК и дальше к ПБ-ША стадии НК.

Аналогичный анализ для больных с ДКМП представлен в таблице 9. Как видно из таблицы, особенностью развития декомпенсации у этого контингента больных является очень быстрое

прогрессирование сердечной недостаточности и, кроме того, резкая дилатация камер сердца, что определяет более значительную компенсаторную роль периферических сосудов. А компенсаторные возможности, учитывая относительно молодой возраст больных с ДКМП выражены, естественно, лучше, чем при РПС и ИБС.

Таблица 9

Динамика состояния периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с ДКМП и различной выраженностью сердечной недостаточности

Показатель	НК I-ПА ст. НК ПБ-ША ст.		P
	п=18	п=15	
1. Возраст, лет	38,5±2,1	40,7±2,2	н.д.
2. Длительность декомпенсации, лет	1,6±0,8	2,2±1,0	Н.д.
3. T ₁ , %	65,0±3,1	79,5±2,6	<0,01
4. T ₂ , %	75,0±0,9	84,1±1,1	<0,02
5. дТ, %	±16,9±3,9 п=12	±6,5±2,3 п=10	<0,05
6. ВТ мм рт.ст. мл .100 г ткани	22,8±2,6	33,2±4,2	<0,05
7. РСС мм рт.ст. мл .100 г ткани	42,1±2,5	50,2±3,0	<0,05
8. PO ₂ , мм рт.ст.	57,2±3,6	41,2±4,1	<0,02
9. L ₁ , сек.	27,9±3,9	28,1±5,6	н.д.
10. V ₁ , мм рт.ст./сек.	18,2±2,4	11,9±1,9	<0,05
11. V ₂ , мм рт.ст./сек.	17,2±1,9	15,6±2,8	н.д.
12. V ₃ , мм рт.ст./сек.	18,4±2,9	17,9±2,2	н.д.

Как видно из таблицы, ВТ и РСС в ответ на дилатацию камер сердца и снижение сердечного выброса значительно повышаются уже с ранних стадий НК: до 268% и 390,6% нормы ВТ; и до 215% и 256%. Нормы РСС при НК I-ПА стадий и ПБ-ША ста-

ций, соответственно. Страдает и время от вдыхания кислорода до увеличения его напряжения в периферических тканях L_1 , причем разницы в этом показателе у больных с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью не отмечается.

Изменения агрегационной способности тромбоцитов не отличаются от результатов в группе в целом: увеличение агрегации при снижении резервных возможностей.

Реакция микроциркуляторных процессов и кислородного режима в ответ на быстрое развитие декомпенсации отличается своеобразием. Скорость доставки кислорода на периферию замедляется до 72% при НК I-ПА и резко падает до 51,1% при НК ПБ-ША ст., скорость потребления кислорода тканями практически не изменяется: при НК I-ПА ст. – 102% от нормы, при НК ПБ-ША стадии – 96%, сохранными остаются и резервные возможности микрососудистого русла: при НК I-ПА стадии – 84% от нормы, при ПБ-ША стадии – 82%. Таким образом, в течение определенного периода времени, несмотря на развитие недостаточности кровообращения, микроциркуляторное сосудистое русло за счет собственных компенсаторных возможностей поддерживает на достаточном уровне кислородный режим периферических тканей.

Анализ подобных данных у больных с ишемической болезнью сердца НК не имеет каких-либо особенностей в отличие от показателей по группе в целом. Закономерно при прогрессировании НК от I-ПА стадии до ПБ-ША стадии отмечается нарастание ВТ и РСС, агрегационной способности тромбоцитов и снижение резервных возможностей системы агрегации (табл. 10).

Страдает скорость доставки O_2 к периферическим тканям (L_1), при тяжелой НК проявляется резкое снижение потребления O_2 , но отличия от умеренной стадии НК недостоверны. Резервные возможности микроциркуляторного сосудистого русла несколько снижаются при умеренной степени декомпенсации и резко угнетаются при поздних стадиях развития сердечной не-

достаточности. Напряжение кислорода в тканях при умеренной декомпенсации поддерживается практически на нормальном уровне, а при тяжелой НК значительно снижается. Как следует из таблицы, достоверного различия по возрасту и длительности развития декомпенсации выявлено не было.

Таблица 10

Динамика периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с ИБС и равной степенью сердечной недостаточности

Показатель	НК I-ПА ст.	НК ПБ-ША ст.	З
	п=15	п=22	
1. Возраст, лет	52,0±1,3	54,8±1,2	н.д.
2. Длительность декомпенсации, лет	4,1±0,8	6,1±1,4	Н.Д.
3. T ₁ , %	65,8±1,8	80,2±1,7	<0,001
4. T ₂ , %	76,8±1,4	82,8±1,1	^0,02
5. дТ, %	+13,5±2,1 п=8	+5,1±1,3 п=13	<0,01
6. ВТ мм рт.ст. мл 100 г ткани	17,±j3,3	27,2±3,2	<0,05
7. РСС мм рт.ст. мл 100 г ткани	31,8±2,9	39,4±2,1	<0,05
8. PO ₂ , мм рт.ст.	51,1±3,6	38,2±1,6	<0,01
9. L ₁ , сек.	22,0±2,7	29,1±2,4	<0,05
10. V ₁ , мм рт.ст./сек.	17,0±1,Г	10,9±0,9	<0,01
11. V ₂ , мм рт.ст./сек.	16,0±2,9	11,2±1,4	н.д.
12. V ₃ , мм рт.ст./сек.	17,0±1,6	11,6±2,3	<0,05

Следует отметить, что сколько-нибудь тесной корреляционной связи между возрастом больных, длительностью развития декомпенсации в настоящем исследовании установлено не было. Не удалось обнаружить достоверной корреляционной зависимости и между агрегацией тромбоцитов, с одной стороны и пери-

ферическим сосудистым тонусом иди показателями микроциркуляторного сосудистого русла. Поэтому на следующем этапе работы мы попытались несколько подробнее оценить состояние агрегационной способности тромбоцитов при сердечной недостаточности.

2.1.5. Анализ возможностей различного функционального состояния системы агрегации тромбоцитов у больных с различной выраженностью сердечной недостаточности

Для решения поставленной задачи необходимо оговорить некоторые примененные нами в дальнейшей работе понятия.

Кроме оценки агрегации в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях $2 \cdot 10^{-2}$ ммоль и $2 \cdot 10^{-3}$ ммоль, мы оценивали прирост агрегации в ответ на стимуляцию в 100 раз большей концентрацией АДФ. Учитывая, что в контрольной группе прирост на большую стимуляцию составил 28,6%, а при сердечной недостаточности этот показатель был значительно снижен, мы использовали этот показатель для оценки резервных возможностей системы агрегации тромбоцитов. Эмпирически были выделены 2 группы: с условно сохраненной резервной возможностью агрегации (прирост больше 10%) и с отсутствием таковой (прирост менее 10%). Кроме того, у 5 больных с тяжелой сердечной недостаточностью (у 1 ПБ стадией и у 4 с ША стадией НК) была выявлена тромбоцитопатия, проявлявшаяся резким снижением агрегации ниже нормы, извращении реакции на большую стимуляцию АДФ, резким увеличением степени прироста. Эти больные составили 3 группу. Анализ значимости выделенных критериев изучался в трех выделенных группах.

Среди больных с умеренной НК (41 человек) сохраненная резервная способность агрегации отмечена у 27 (65,9%), а при тяжелой сердечной недостаточности лишь у 8 больных (17,8%), т.е. достоверно ($p < 0,05$) реже. Тромбоцитопатия, как уже отме-

чалось выше, наблюдалась в 5 случаях и лишь при декомпенсации ПБ-ША стадий.

Аналогично при РПС сохраненная резервная возможность агрегации тромбоцитов отмечалась у 87,5% больных с НК I-ПА стадии и лишь у 23,1% больных с декомпенсацией ПБ-ША стадии ($p < 0,01$). При ДКМП эти данные соответственно были 55,6% и 14,3% ($p < 0,01$), а при И5С – 66,7% и 13,6% ($p < 0,001$), соответственно. Таким образом, при нарастании декомпенсации четко нарушается резервная возможность тромбоцитов к агрегации, что, безусловно, имеет определенные клинические проявления и может влиять на характер лечения и прогноз больных.

Как видно из табл. 11, достоверных различий в возрасте у больных с сохраненным резервом системы агрегации (I гр., 35 больных), отсутствием такого резерва, II гр., 51 больной) и с тромбоцитопатией (III гр., 5 больных) выявлено не было. Длительность декомпенсации оказалась достоверно выше у больных с тромбоцитопатиями. Этот факт, а также неблагоприятные результаты лечения этих 5 больных (лишь в I случае удалось добиться состояния относительно устойчивой субкомпенсации) позволили считать его состояние как срыв и извращение ответа на стимуляцию АДФ.

Средний ФК НК оказался минимальным в I группе, достоверно более высоким во второй и максимальным в III. Показатели госпитальной летальности также возрастали от 5,7% до 15,7% и 20% от I к III группе, как и количество тромбоэмболических осложнений: от 8,6% до 27,5% ($p < 0,05$) и, наконец, до 40%. Таким образом, имеется очевидная связь между количеством тромбоэмболических осложнений и степенью вовлечения в процесс системы агрегации тромбоцитов, что возрастает при прогрессировании декомпенсации и может определять увеличение летальности именно от тромбоэмболических осложнений.

Таблица 11

Некоторые клинические данные и агрегация тромбоцитов у больных с сохраненной (I группа), нарушенной (II группа) резервной способностью агрегации и тромбоцитопатиями

	Показатели	I группа (n=35)	II группа (n=51)	III группа (n=5)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
1.	Возраст, лет	42,9±2,5	48,7±1,7	51,4±4,1	н.д.	н.д.	н.д.
2.	Длительность декомпенсации, лет	4,0±1,3	4,1±1,0	7,2±0,9	н.д.	<0,05	<0,05
3.	ФК НК	2,09±0,15	2,75±0,15	3,32±0,24	<0,01	<0,01	<0,05
4.	Летальность	2 (6,7%)	8 (16,7%)	1 (20%)	н.д.	н.д.	н.д.
5.	Тромбоэмболии	3 (8,6%)	14 (27,6%)	2 (40%)	<0,05	н.д.	н.д.
6.	T_1 , %	64,3±2,5	78,6±1,8	26,5±4,3	<0,001	<0,001	<0,001
7.	T_2 , %	76,3±1,4	80,9±1,3	43,7±1,4	<0,01	<0,001	<0,001
8.	дТ, %	22,7±4,3	44,1±1,1	67,8±22,1	<0,001	<0,05	<0,01

Как видно из табл. 11, в I группе минимальными были и показатели агрегации T_1 – 64,5%, T_2 – 75,3%, по сравнению с группой II: T_1 – 78,6% ($p < 0,01$) и T_2 – 80,9% ($p < 0,01$). В III группе эти показатели выглядели так: T_1 – 28,5±4,3%, T_2 – 43,7±1,4, дТ – 67,8±22,1%.

В дальнейшем мы провели сравнительный анализ основных клинических проявлений и состояния системы агрегации у больных I и II групп в рамках отдельных нозологических форм (см. табл. 12).

Как видно из таблицы, достоверных различий в количестве больных с сохраненной и нарушенной резервной способностью системы агрегации при РПС, ДКМП и ИБС выявлено не было.

Интересно, что среди лиц с ДКМП и ИБС больные II группы, т.е. с большим нарушением системы агрегации тромбоцитов оказались достоверно «старше», хотя у больных с РПС такой закономерности выявлено не было. Достоверных различий в длительности декомпенсации среди больных двух групп в рамках каждой из нозологий выявлено не было. Тромбоэмболические осложнения чаще присутствовали у больных с большим напряжением системы агрегации тромбоцитов (II группа), хотя достоверная разница была лишь у больных с РПС.

ФК НК при всех заболеваниях оказался достоверно выше у больных с нарушениями и перенапряжением системы агрегации тромбоцитов.

Также при всех заболеваниях отмечалась большая агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях $2 \cdot 10^{-5}$ ммоль и $2 \cdot 10^{-3}$ ммоль, а не только снижение процента прироста агрегации, что имеет место по условиям отбора больных.

Подводя итог, можно сказать, что независимо от характера основного заболевания параллельно нарастанию тяжести НК происходит увеличение агрегации тромбоцитов. Затем происходит напряжение этой системы, проявляющееся отсутствием сколько-нибудь значительного прироста агрегации в ответ на стимуляцию большей концентрацией АДФ. Хотя четкой взаимосвязи выявить и не удалось, но при прочих равных условиях эти нарушения скорее развиваются у более старшего контингента больных и при более длительном течении декомпенсации. В этих случаях следующим этапом является своеобразная тромбоцитопатия, проявляющаяся развитием дезагрегации и извращением реакций на стимуляцию АДФ, т.е. это стадия срыва компенсации. В процессе усиления агрегации и уменьшения резервных возможностей этой системы возрастает риск тромбоэмболических осложнений, которые являются опасными в плане прогноза больных с сердечной недостаточностью.

**Некоторые клинические данные и агрегация тромбоцитов
у больных с сохраненной (I гр.) и нарушенной (II гр.) резервной
способностью системы при агрегации РПС, ДКМП и ИБС**

Показатель	Группы больных	РПС(п=18)I	ДКМП(п=33)2	ИБС(п=35)3	P 1-2	P 1-3	P 2-3
1. Кол-во больных	I группа	10(47,6%)	12(36,4%)	13(35,1%)	Н.д.	Н.д.	Н.д.
	II группа	8(38,1%)	21(63,6%)	22(59,5%)	Н.д.	Н.д.	Н.д.
2. Возраст	I группа	46,3±2,9	32,9±3,5	49,6±1,2	<0,01	Н.д. <0,01	<0,01
	II группа	45,9±3,3 н.д.	43,1±1,7 0,05	55,0±1,1 0,01	Н.д.	Н.д.	<0,01
3. Длительность декомпенсации, лст	I группа	6,2±1,2	1,4±0,7	4,3±1,2	<0,01	Н.д. Н.д.	<0,05
	II группа	7,5±1,5 н.д.	1,0±1,1 Н.д.	5,6±1,3 Н.д.	<0,01	Н.д.	<0,05
4. Тромбоэмболии	I группа	1(5,6%)	1(3,0%)	1(2,9%)	Н.д. Н.д.	Н.д.	Н.д. Н.д.
	II группа	6(33,3%) 0,05	5(15,2%) Н.д.	3(8,6%) Н.д.	Н.д.	0,05	Н.д.
5. ФК НК	I группа	2,30±0,12	2,18±0,12	2,25±0,19	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
	II группа	2,57±0,14 0,01	2,57±0,14 0,01	2,82±0,18 0,05	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
6. T ₁ , %	I группа	68,3±1,3	76,5±1,4	67,2±1,8	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
	II группа	79,8±2,8 0,05	80,2±1,4 Н.д.	78,2±1,2 0,01	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
7. T ₂ , %	I группа	77,2±1,2	76,5±1,4	78,5±1,6	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
	II группа	84,1±1,8 0,05	80,2±1,4 Н.д.	8,5±1,1 Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
8. дТ, %	I группа	+12,4±1,8	+20,3±6,2	+17,2±1,7	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.
	II группа	+5,4±1,0 0,001	+4,1±1,7 0,01	+3,6±0,6 0,001	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.

2.1.6. Изучение роли расстройства системы агрегации тромбоцитов в развитии тромбозмболических осложнений и госпитальной летальности больных с сердечной недостаточностью

Тромбозмболические осложнения были зарегистрированы у 19 (20,9%) больных. Общая характеристика осложнений представлена в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика тромбозмболических осложнений при сердечной недостаточности

Локализация эмболий	РОС	ДКМП	ИВС	Итого
1. Легочная артерия	6	3	4	13
2. Почки	1	1	1	3
3. Головной мозг	—	2	—	2
4. Подколенная артерия	1	—	—	1
Итого:	8	5	5	19

Наиболее часто (15 случаев) тромбозмболии отмечались при тяжелой сердечной недостаточности, причем 5 из этих больных умерли вследствие тромбозмболических осложнений. При НК I-ПА стадии тромбозмболии отмечены у 4 больных – 9,8% ($p < 0,05$) в группе сравнения и у I (25%) тромбозмболитя причиной смерти.

Как видно из таблицы, больные с тромбозмболитями не отличаются от группы сравнения по возрасту и длительности декомпенсация и имели недостоверно более высокий ФК НК. Летальность при наличии тромбозмболических осложнений оказалась выше, хотя лишь у 6 (31,6%) из 19 больных, имевших эмболии, это осложнение привело к смерти. У больных с тромбозмболитями значительно более высокой оказалась агрегация тромбоцитов и достоверно меньшим прирост агрегации на повышенную сти-

**Сравнительная характеристика больных с наличием
и отсутствием тромбозмболий**

Показатель	Группа с тромбозмболиями = 19	Группа без тромбозмболий = 72	P
1. Возраст, лет	45,5±1,7	44,4±2,1	н.д.
2. Длительность декомпенсации, лет	5,3±0,9	4,1±1,2	Н.д.
3. ФК НК	2,70±0,14	2,37*0,14	н.д.
4. Летальность	6 (31,2%)	5 (6,9%)	<0,05
5. T ₁ %	85,3±1,8	69,9±1,8	<0,001
6. T ₂ %	89,3±2,1	77,9±1,4	<0,001
7. ДТ, %	+4,7±1,3	+11,6±1,9	<0,01
8. Больные с сохраненным приростом на стимуляцию	3 (15,8%)	32 (44,4%)	<0,02
9. Больные без прироста агрегации на стимуляцию	14 (73,7%)	37 (51,4%)	<0,05
10. Больные с тромбоцитопатией	2 (10,5%)	3 (4,2%)	н.д.

муляцию АДФ. При наличии тромбозмболических осложнений достоверно больший процент больных не имел адекватного прироста агрегации на стимуляцию высокой концентрацией АДФ и достоверно меньший процент больных имел адекватную реакцию прироста агрегации. Таким образом, совершенно очевиден вывод о роли нарушений в системе агрегации в возникновении тромбозмболических осложнений. Учитывая, что у 6 из 11 умерших в стационаре больных (54,5%) причиной гибели оказались эмболические осложнения, аналогичный анализ мы провели в

группе больных, умерших в стационаре, в сравнении с остальными обследованными.

В стационаре умерло 11 больных – 6 от тромбоэмболических осложнений, 4 (36,4%) от нарушений ритма сердца, 1 (9,1%) от прогрессирующей декомпенсации. Представленные результаты свидетельствуют о заметном улучшении результатов лечения собственно декомпенсации и худших итогах терапии основных осложнений сердечной недостаточности в последние годы. В число умерших вошли 6 больных с ДКМП (у 3 тромбоэмболии, у 3 нарушения ритма сердца); 3 больных с РПС (у 2 тромбоэмболии, у 1 прогрессирующая сердечная недостаточность) и 2 больных с ИБС (у 1 тромбоэмболия, у 1 нарушение ритма сердца). Более подробная характеристика приведена в таблице 15.

Таблица 15

Сравнение основных клинических данных и состояния агрегации тромбоцитов у умерших и успешно леченых больных с сердечной недостаточностью

Показатель	Умершие	Процент к норме	Остальные = 80	Процент к норме	P
1. Возраст, лет	43, 2±4,7	–	47,2±1,2	–	Н.д.
2. Длительность декомпенсации, лет	4,0 ±1,9	–	5,0±0,8	–	Н.д.
3. ФК НК	3,18±0,21	–	2,44±0,14	–	<0,01
4. T ₁ , %	80,6±3,6	177,9	71,5±1,7	157,8	<0,05
5. T ₂ , %	89,9±1,9	157,2	76,5±1,3	133,7	<0,01
6. дТ, %	+7,5±1,5	26,2	+12,0±1,7	42,0	<0,05
7. Больные с сохраненным приростом агрегации	2(18,2%)	–	33(41,3%)	–	Н.д.
8. Больные с отсутствием прироста агрегации	8(72,7%)	–	43(53,8%)	–	Н.д.
9. Больные с тромбоцитопатиями	1(9,1%)	–	4(5,0)	–	Н.д.

Как следует из таблицы, больные, умершие в стационаре, имели более выраженную степень декомпенсации (ФК НК), худшие показатели агрегации и меньшие резервные возможности этой системы. Однако зависимость между летальностью и нарушениями агрегационной способности тромбоцитов выражена менее отчетливо, чем связь тромбоэмболиями и нарушениями агрегации.

Однако, учитывая важную роль нарушений агрегации тромбоцитов, а также периферического сосудистого компонента и микроциркуляции в оценке состояния, прогноза больных с сердечной недостаточностью, практически важно изучить влияние на эти показатели основных средств лечения декомпенсированных больных.

2.2. Воздействие лекарственных средств, применяемых в лечении сердечной недостаточности на агрегацию тромбоцитов, периферическую гемодинамику и микроциркуляцию

Постановка такой задачи требует выбора средств наиболее часто встречающихся и наиболее успешно применяемых в лечении сердечной недостаточности. Исходя из этого, мы рассмотрим действие наиболее часто употребляемого сердечного гликозида-дигоксина, диуретика-лазикса и современных сосудорасширяющих средств с различным механизмом действия: селективного постсинаптического α -адреноблокатора пратсиола (празозина гидрохлорида), кальциевого антагониста коринфара (нифедипина) и блокатора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла.

2.2.1. Влияние дигоксина на некоторые клинические показатели и агрегационную способность тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

Было обследовано 12 больных с НК ПА (3 больных), ПБ (7 больных) и ША (2 больных) стадиями НК. Средний ФК НК составил $2,92 \pm 0,19$. Причиной декомпенсации были: аортально-

митральные пороки сердца у 5 больных, ДКШ1 у 2 больных и ИБС – у 5. В состав группы входило 3 женщины и 9 мужчин, средний возраст составлял $44,7 \pm 2,4$ лет (27–53).

Дигоксин применялся на «чистом медикаментозном фоне» не менее чем через 4 дня после отмены гликозидов и не менее чем через сутки после отмены диуретиков. Препарат вводился внутривенно струйно в дозе 0,5 мг (2 мл 0,25% р-ра, разведенного в 20 мл физиологического раствора). Исследование проводилось в стандартных условиях в 10–11 часов утра, больной находился в горизонтальном положении. Интересующие параметры регистрировали до введения препарата, через 60 и 210 минут после его введения. Точка 60 минут соответствует максимуму действия дигоксина, вводимого внутривенно, а точка 210 минут была выбрана эмпирически, как период достоверного ослабления ино- и хронотропного действия однократной дозы дигоксина.

Общая характеристика действия дигоксина представлена в таблице 16.

Как видно из таблицы, на максимуме действия (60 мин) дигоксин достоверно снижает агрегацию тромбоцитов, увеличивает прирост агрегации на большую стимуляцию АДФ, увеличивает количество больных с сохраненным резервом агрегации. Однако через 210 минут все эти изменения нивелируются и достоверных отличий от исходного нет ни по одному показателю. На рис. 4 представлена динамика изменений агрегационной способности тромбоцитов под влиянием дигоксина. Максимум изменений падает на точку максимального ино- и хронотропного действия дигоксина. Необходимо было сравнить изменения агрегации с одним из показателей, характеризующих действие дигиталиса. Поэтому мы выбрали ЧСС, хотя и не самый точный показатель действия дигоксина, если учитывать возможность диссоциации ино- и хронотропного действия дигиталиса, однако практически самый надежный. Как

Характеристика действия дигоксина (0,5 мг, внутривенно)

Показатель		Исходно	60 минут	210 минут
1. T_1 , %	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$76,9 \pm 2,6$	$66,0 \pm 2,2^{**}$ $-13,8 \pm 2,1$	$73,6 \pm 1,3$ $-3,7 \pm 1,6$ $+12,2 \pm 2,7 < 0,02$
2. T_2 , %	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$83,3 \pm 2,9$	$73,1 \pm 1,7^{**}$ $-11,6 \pm 2,2$	$79,1 \pm 1,1$ $-4,1 \pm 2,1$ $+8,7 \pm 2,0$ $< 0,02$
3. дТ, %	Абс. величина P_{2-3}	$8,1 \pm 0,7$	$11,1 \pm 1,2^*$	$7,6 \pm 0,4$ $< 0,05$
4. ЧСС уд. мин	Абс. величина P_{2-3}	$93 \pm 2,7$	$82 \pm 2,1^{**}$ $-11,0 \pm 1,9$	$90 \pm 3,1$ $-3,6 \pm 1,0$ $+9,3 \pm 1,4$ $< 0,05$
5. Б-е с со- храненным приростом агрегации	Абс. величина P_{2-3}	2 (16,7%)	7 (58,3%)*	1 (8,3%) $< 0,01$

Примечание: * – достоверность по сравнению с исходом, достоверность по сравнению с 60 мин, процент (2-3) – процент изменений по сравнению с 60 мин. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

видно из табл. 10 и рис. 5, ЧСС под действием дигоксина изменяет – параллельно уменьшению агрегационной способности тромбоцитов. Рассматривая изменения ЧСС как интегральный показатель, все же отражающий действия дигоксина, мы провели регрессионно-корреляционный анализ между изменением ЧСС и агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию разными

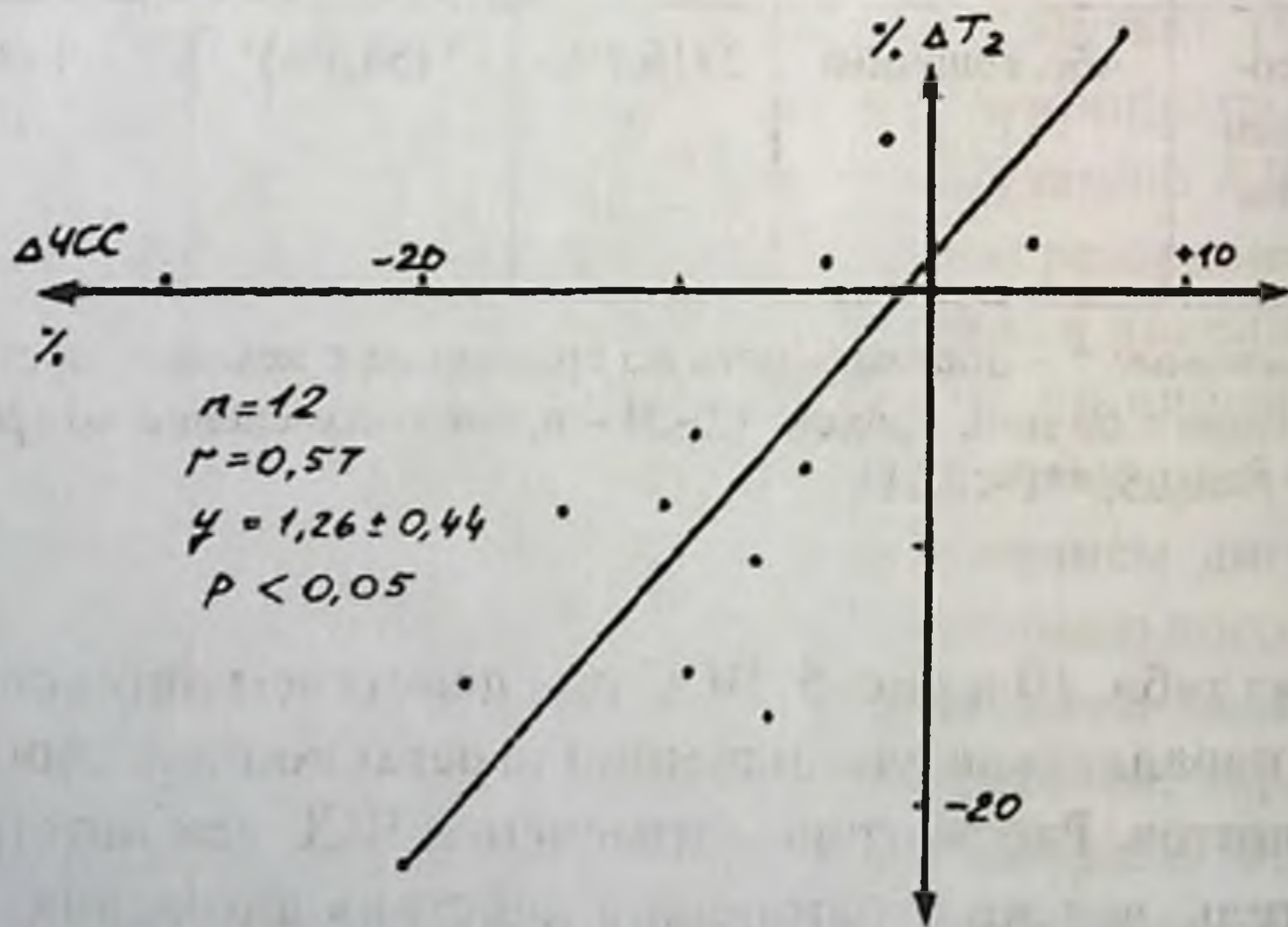
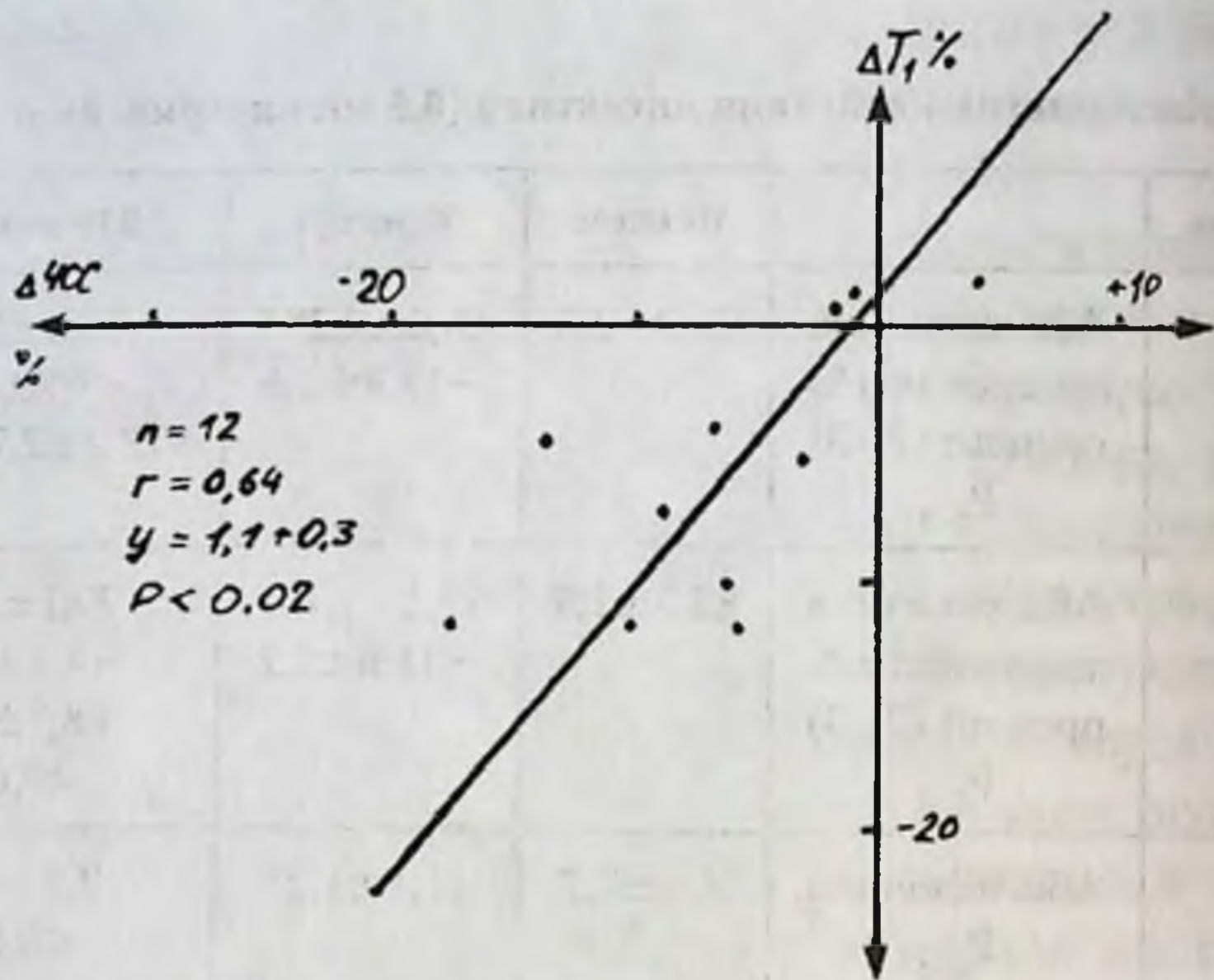


Рис. 4. Влияние дигоксина (0,5 мг, внутривенно) на агрегационную способность тромбоцитов

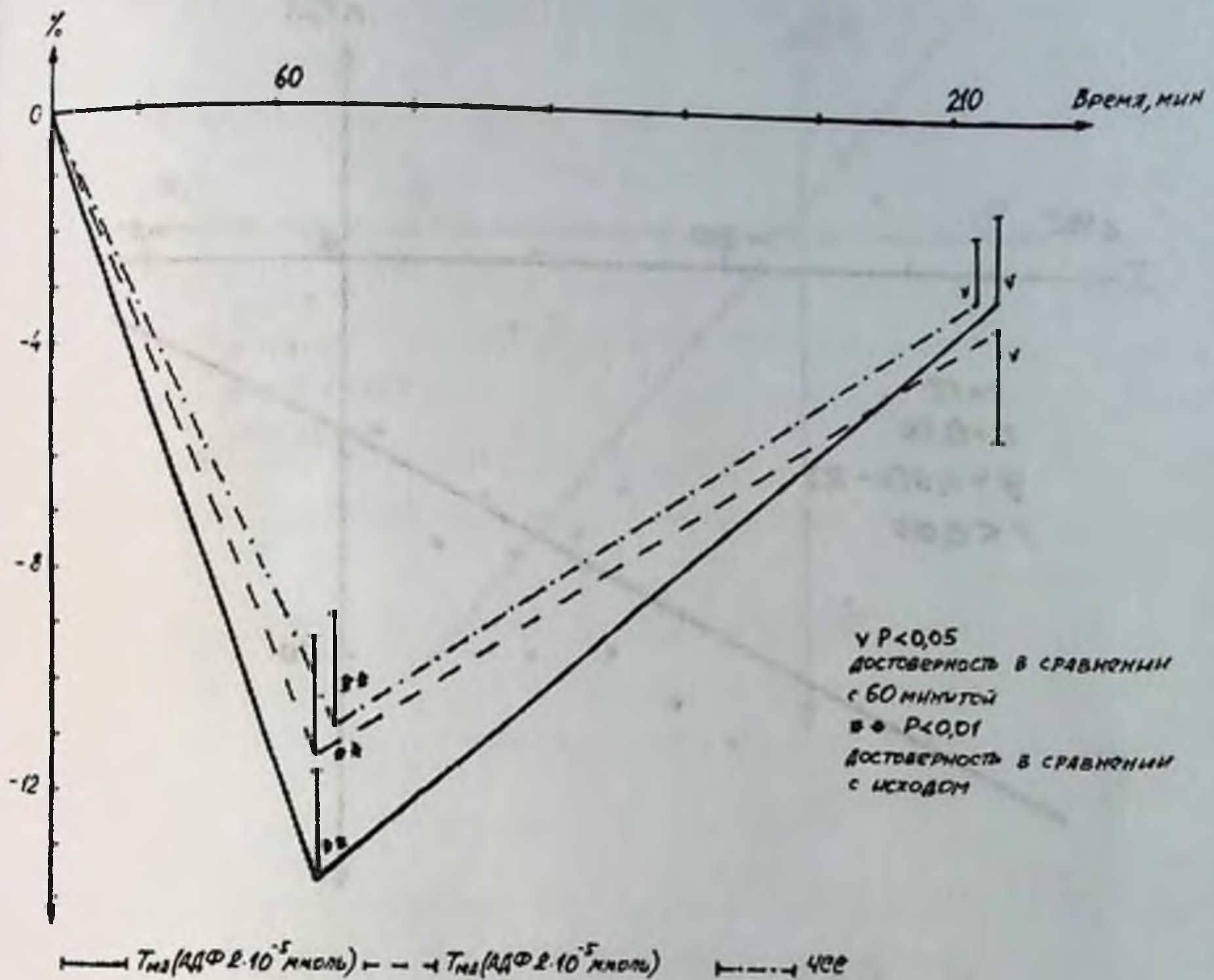


Рис. 5. Изменение ЧСС и агрегации тромбоцитов в процессе острой пробы с дигоксином

концентрациями АДФ (рис. 6 и 7). Как следует из представленных графиков, имеется достоверная прямая корреляция между снижением ЧСС и агрегационной способностью тромбоцитов как на 60, так и на 210 минуте действия гликозида. Это указывает на тесную связь между гемодинамическим, хронотропным действием препарата и своеобразным «двухфазным» изменением агрегации.

Объяснение этому факту дать достаточно сложно. Дигоксин, увеличивая в конечном итоге количество внутриклеточного ионизированного кальция, по логике вещей должен стимулировать

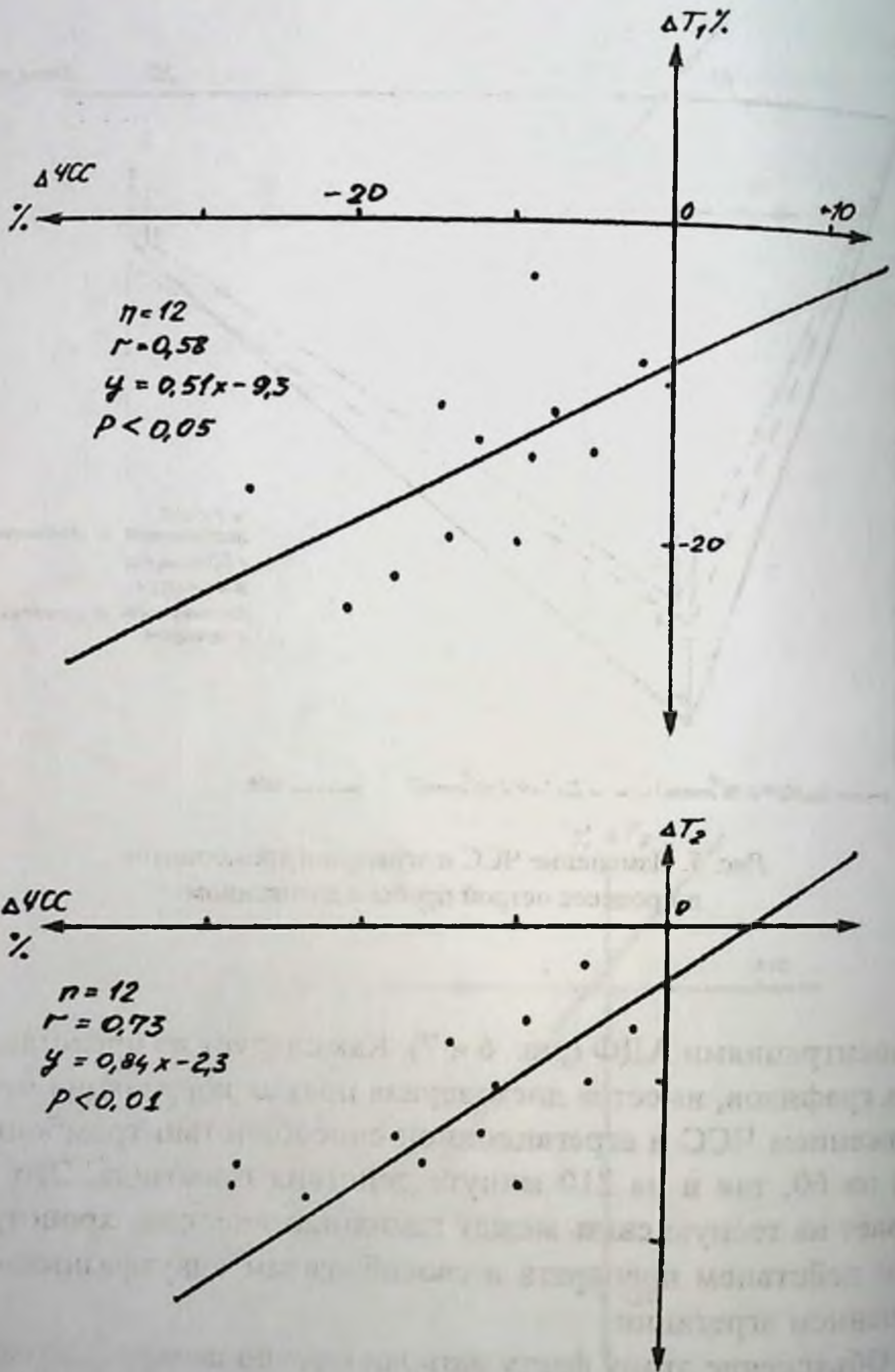


Рис. 6. Зависимость между изменением ЧСС и агрегацией тромбоцитов через 60 минут после внутривенного введения дигоксина (0,5 мг)

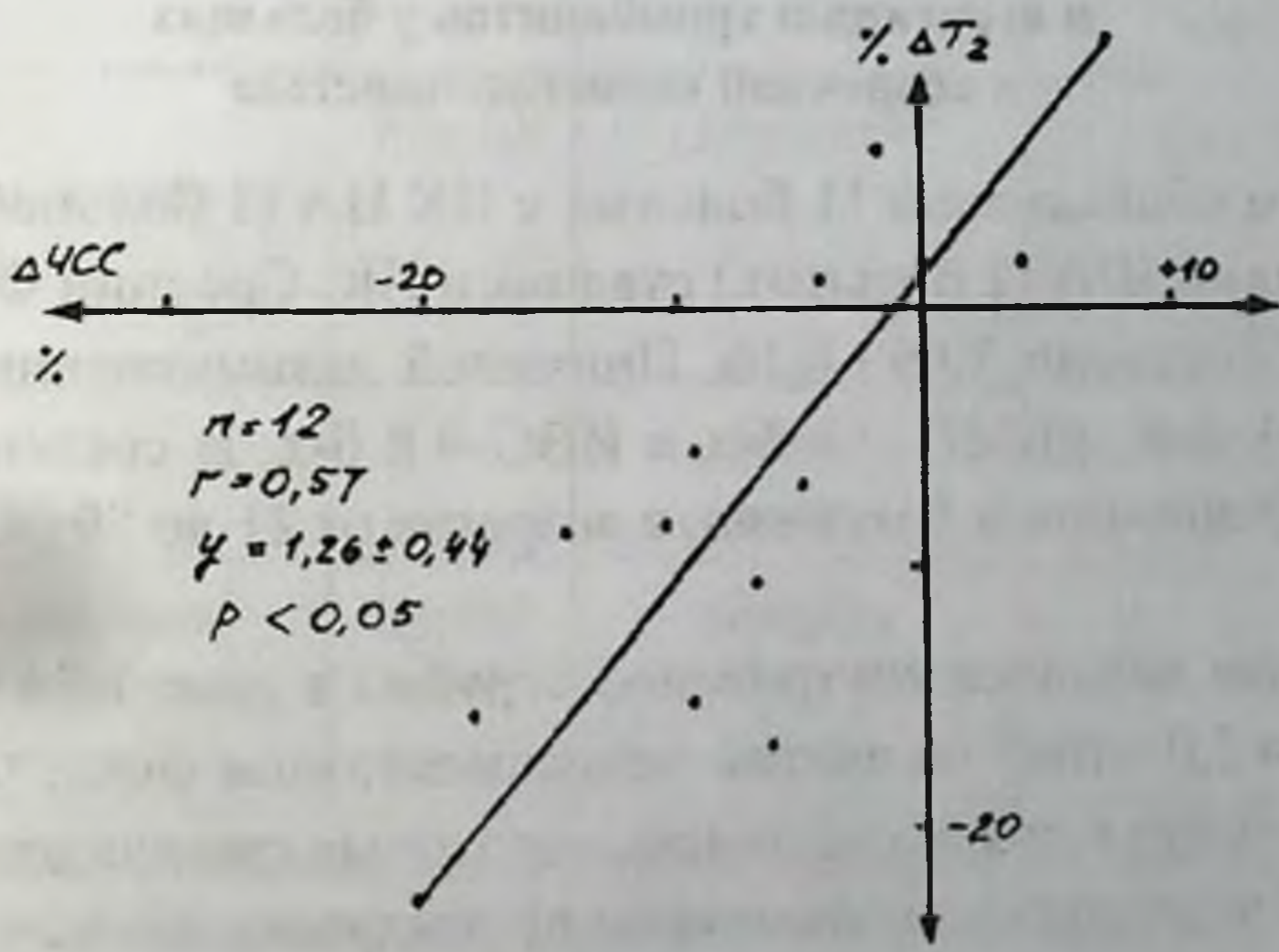
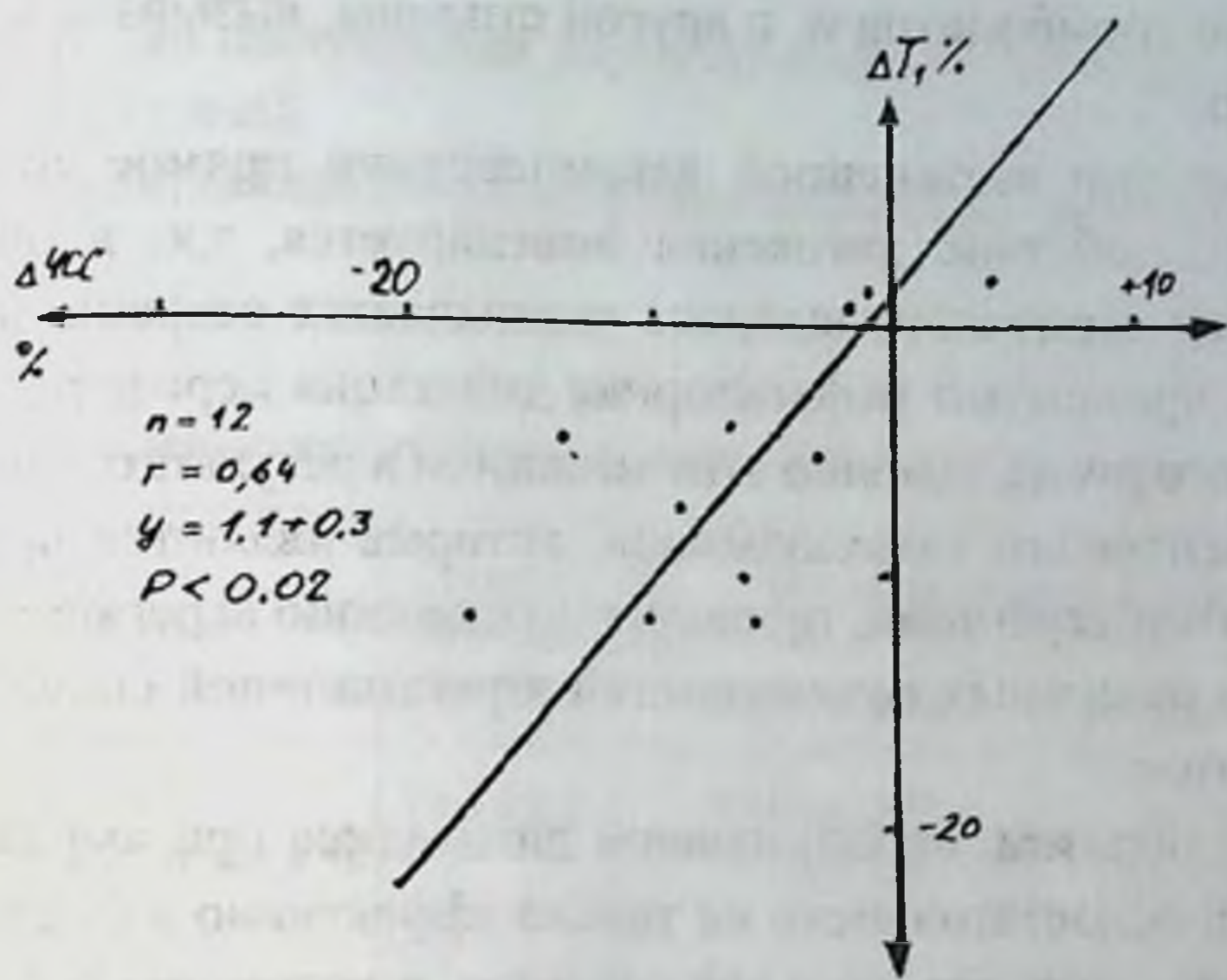


Рис. 7. Зависимость между изменением ЧСС и агрегацией тромбоцитов через 210 минут после внутривенного введения дигоксина (0,5 мг)

агрегацию тромбоцитов и, с другой стороны, вызывать вазоконстрикцию.

Однако при выраженной декомпенсации прямое сосудосуживающее действие дигоксина нивелируется, т.к. в ответ на увеличение сердечного выброса уменьшается секреция катехоламинов, происходит рефлекторная дилатация периферического сосудистого русла. Именно этот механизм в результате уменьшения концентрации катехоламинов, которые являются прямыми индукторами агрегации, приводит к снижению агрегации и возрастанию резервных возможностей агрегационной способности тромбоцитов.

Таким образом, использование дигиталиса при выраженной сердечной недостаточности не только эффективно в плане улучшения гемодинамики, но и как средства, вызывающего незначительную дезагрегацию.

2.2.2. Влияние лазикса на некоторые клинические показатели и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

Было обследовано 11 больных с НК ПА (1 больной), ПБ (8 больных) и ША (2 больных) стадиями НК. Средний ФК НК по группе составил $3,09 \pm 0,16$. Причиной декомпенсации были: РПС – 1 б-й, ДКМП – 8 б-х и ИВС – 8 б-х. В состав группы вошли 5 женщин и 6 мужчин, в возрасте от 21 до 59 ($43,0 \pm 2,7$) лет.

Лазикс вводился внутривенно струйно в дозе $1,8 \pm 0,4$ мг/кг (обычно 2,0 мг/кг) на чистом медикаментозном фоне, т.е. не ранее чем через 4 дня после отмены сердечных гликозидов и не менее чем через сутки после отмены предыдущих доз мочегонных. Исследования вводили в стандартных условиях в 10–11 часов утра, больной находился в горизонтальном положении. Интересующие показатели регистрировались до введения препарата, на

30 минуте (до наступления диуреза) и на 180 минуте (на максимальном диурезе).

Общая характеристика действия лазикса представлена в таблице 17.

Таблица 17

Характеристика действия лазикса (1,8 мг/кг, внутривенно)

Показатель	До применения лазикса	После применения лазикса	
		через 60 мин	через 180 мин
1. T_1 , % Абс. вел. изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$78,1 \pm 1,2$	$72,0 \pm 0,7^{**}$ $-7,6 \pm 1,3$	$80,3 \pm 0,7$ $+2,9 \pm 1,4$ $+11,6 \pm 1,4$ $<0,01$
2. T_2 , % Абс. вел. изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$81,3 \pm 0,4$	$78,6 \pm 0,9^*$ $-3,4 \pm 0,8$	$83,8 \pm 0,8^X$ $+4,4 \pm 0,6$ $+7,9 \pm 0,9$ $<0,01$
3. дТ, % Абс. вел. изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$7,3 \pm 1,2$	$12,7 \pm 1,0^{***}$	$7,8 \pm 1,1$ $<0,01$
4. Диурез, мл	0	27 ± 14	776 ± 76 $<0,001$
5. Б-е с сохраненным приростом агрегации Абс. величина	1(9,1%)	6(54,5%)	0

Примечание: * отмечена достоверность изменений, по сравнению с исходом» P_{2-3} – достоверность по сравнению с 60 минутой; процент (2-3) – изменения в процентах по сравнению с 60 минутой.

Как видно из таблицы 17 и рис. 8, лазикс обладает ярко выраженным двухфазным действием на агрегацию тромбоцитов. В

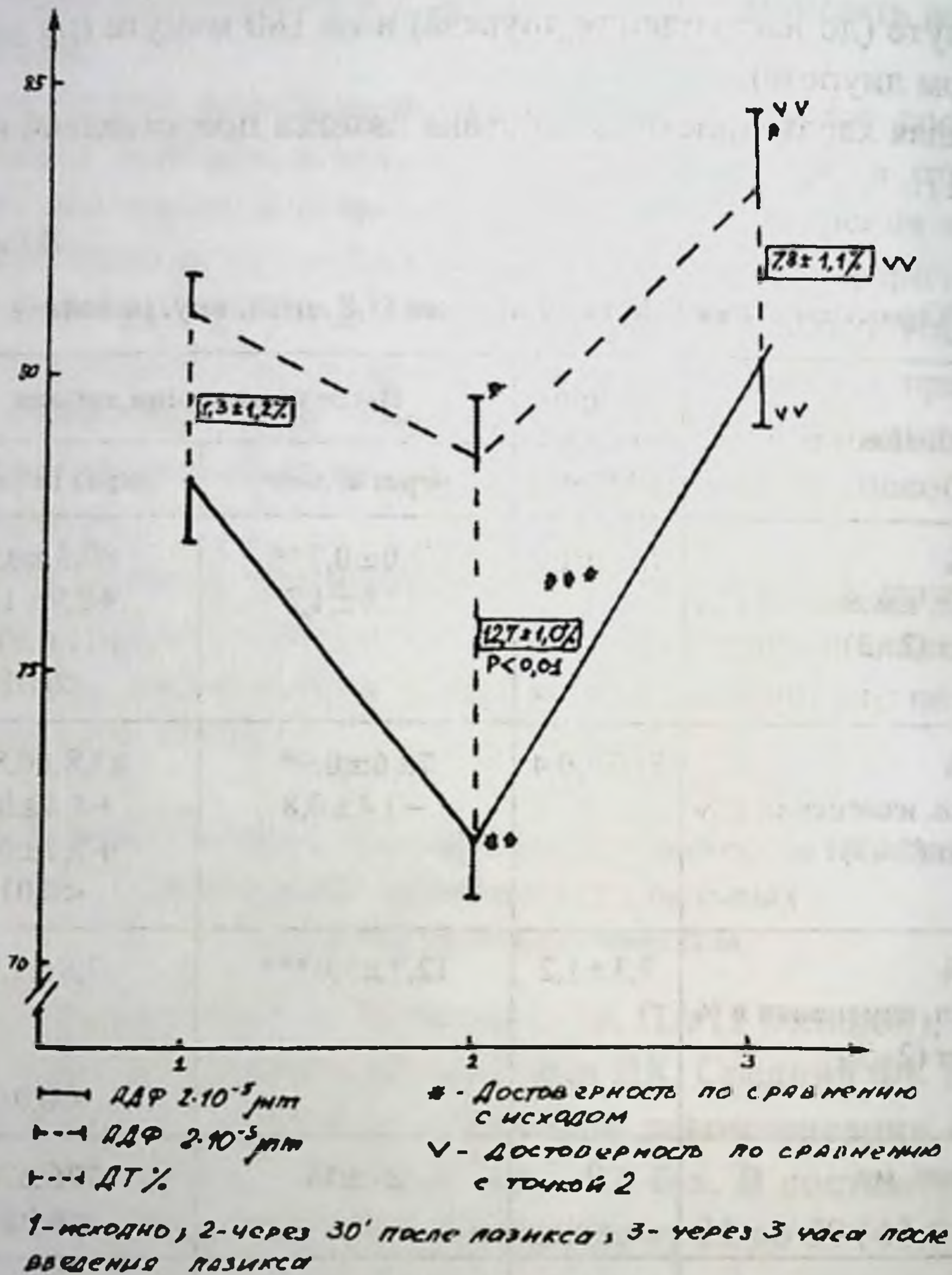


Рис. 8. Влияние лазерса (1,5 мг/кг) внутривенно на агрегационную способность тромбоцитов

ранней стадии до наступления диуреза препарат выступает как антиагрегант, исследующий собственно агрегацию, повышающий прирост агрегации в ответ на стимуляцию и достоверно увеличивающий количество больных с сохраненным резервом

агрегации. Однако в поздней, диуретической фазе, лазикс выступает как индуктор агрегации тромбоцитов. Это наглядно видно из рис. 9.

Очевидно, что снижение агрегации в первые 30 минут после введения лазикса не связано с диуретическим действием последнего. Этот период совпадает с сосудистой фазой действия диуретика, а т.к. вазодилатация под действием лазикса опосредована через активацию синтеза простаглицина в ущерб тромбоксану, то этот механизм и определяет свойства лазикса как дезагреганта.

Однако затем с проявлением диуретического эффекта лазикс начинает стимулировать агрегацию. Удалось установить, что между величиной диуреза и стимуляцией агрегации имеется тесная прямая корреляционная связь. Так, как видно из рис. 10, тесная связь видна между величиной диуреза и приростом агрегации на стимуляцию АДФ в концентрации $2 \cdot 10$ ммоль, в период с 30 по 180 минуту ($r=0,89$, $p<0,01$) и аналогичная корреляция при стимуляции АДФ в концентрации $2 \cdot 10$ ммоль (рис. 11, $r=0,84$, $P<0,01$), то можно сделать вывод о том, что чем больше диурез в ответ на применение лазикса, тем сильнее стимулируется агрегация тромбоцитов.

Как видно из рис. 12, прямая корреляция между диурезом и увеличением агрегации на стимуляцию АДФ в концентрации ммоль наблюдается и в целом за весь период наблюдения ($r=0,76$, $p<0,01$). И, хотя достоверной зависимости между исходной величиной агрегации тромбоцитов и будущим диурезом установить не удалось (рис. 13); ($r=0,30$, $p<0,1$), следует отметить, что использовать лазикс при лечении сердечной недостаточности нужно осторожно, избегая значительного диуреза.

Такая тактика сведет к минимуму возможность тромбоэмболических осложнений. Особенно опасным бывает профузный диурез у больных с уже имеющимися в анамнезе тромбоэмболическими осложнениями.

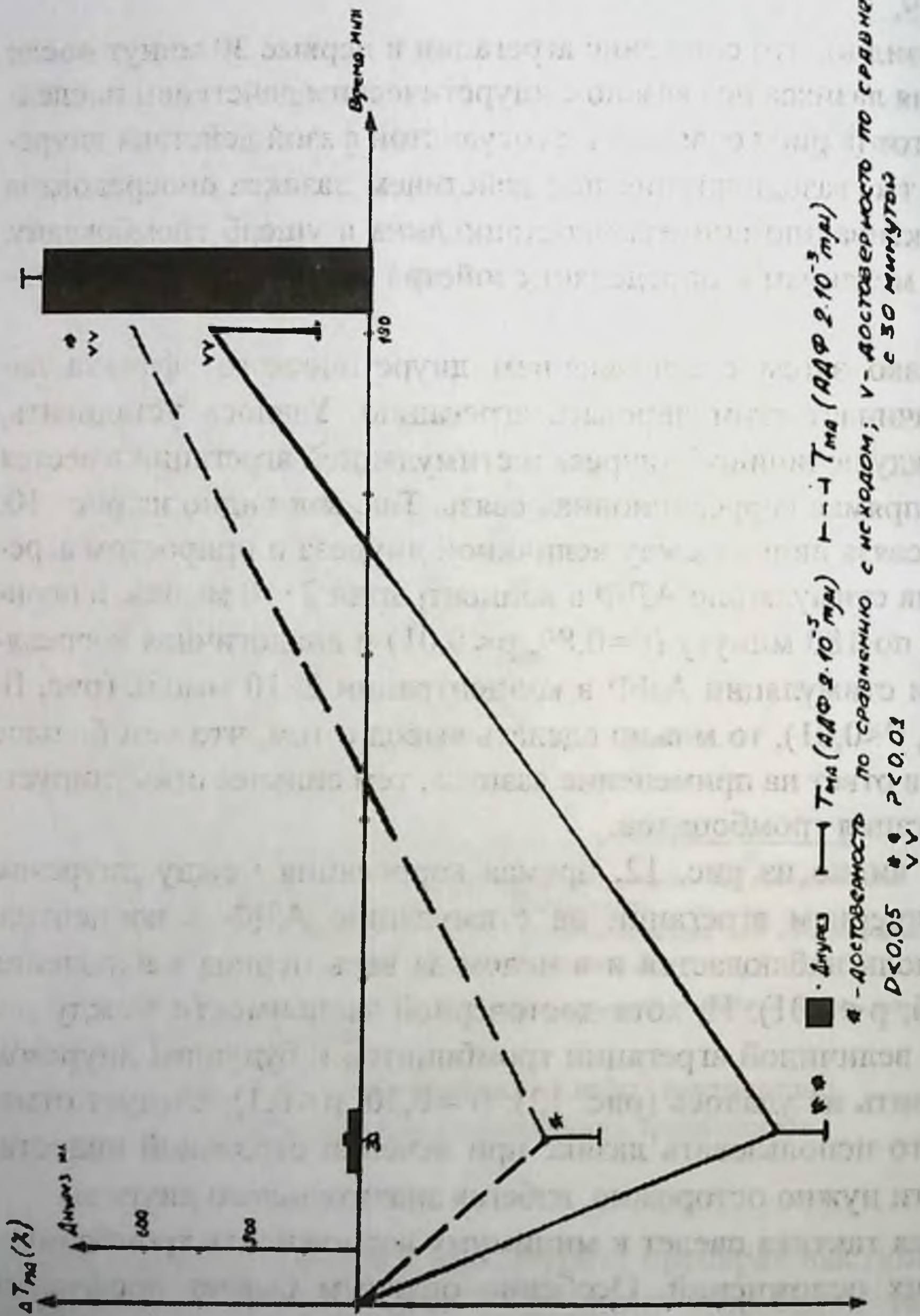


Рис. 9. Изменение агрегационной способности тромбоцитов и величины диуреза под влиянием лазика (1,5 мг/кг, внутривенно)

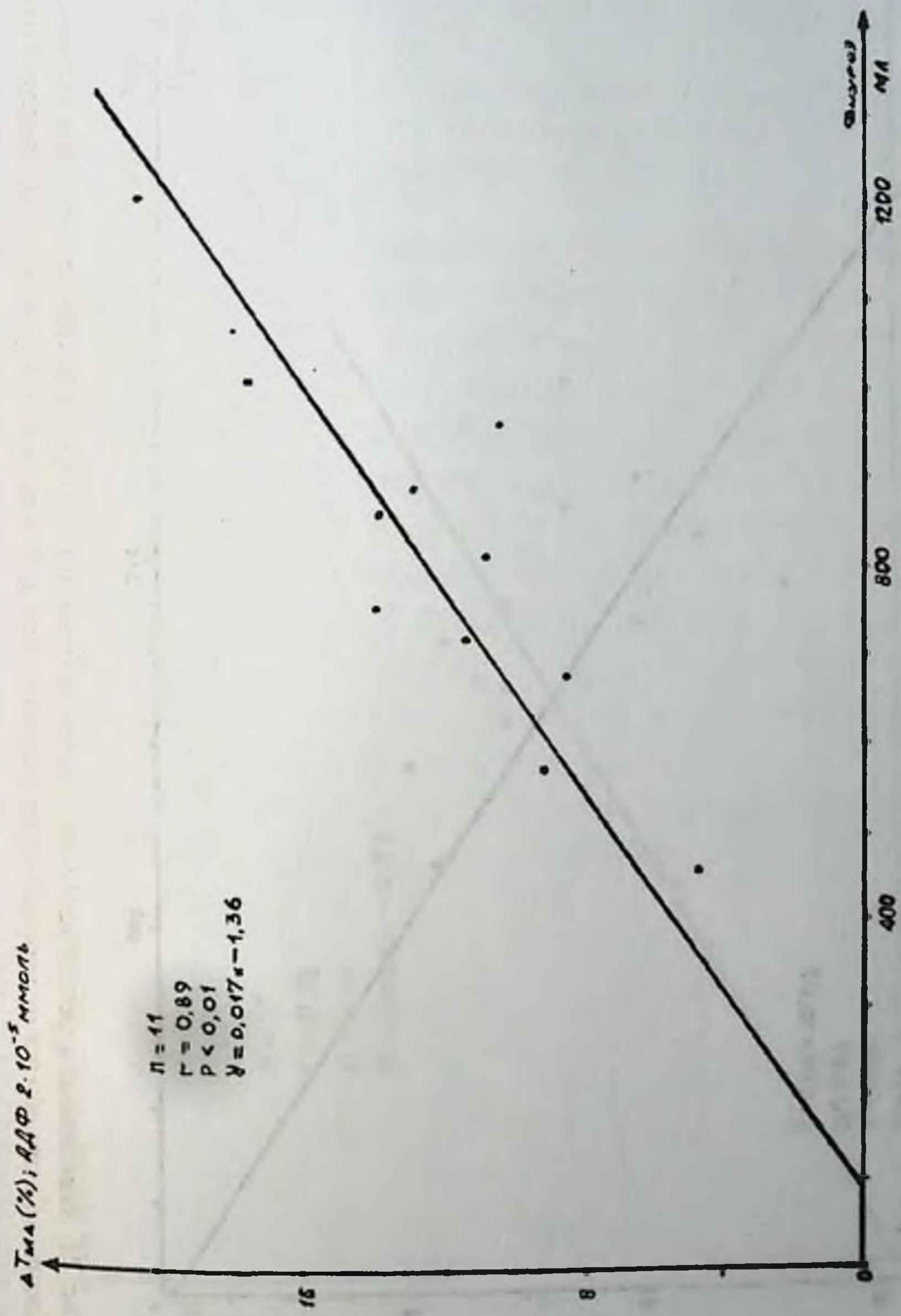


Рис. 10. Зависимость между величиной диуреза во «второй» фазе действия лазикса и возрастанием агрегационной способности тромбоцитов (в процентах от минимального уровня, через 30 мин. после инъекции лазикса)

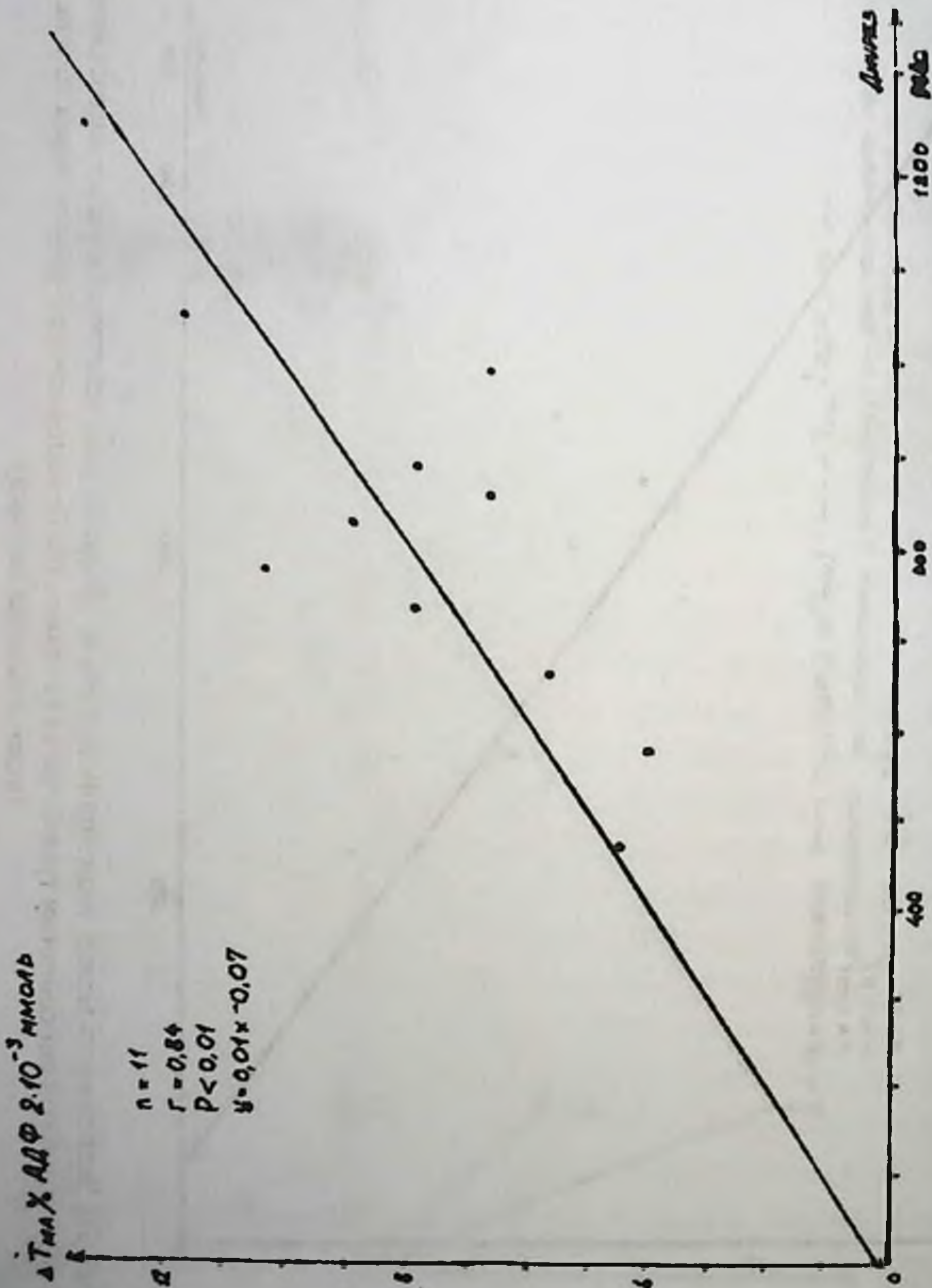


Рис. 11. Зависимость между величиной диаметра (во «второй» фазе действия лазика) и агрегацией тромбоцитов (в процентах от минимальных величин, через 30 мин. после внутривенного введения лазика)

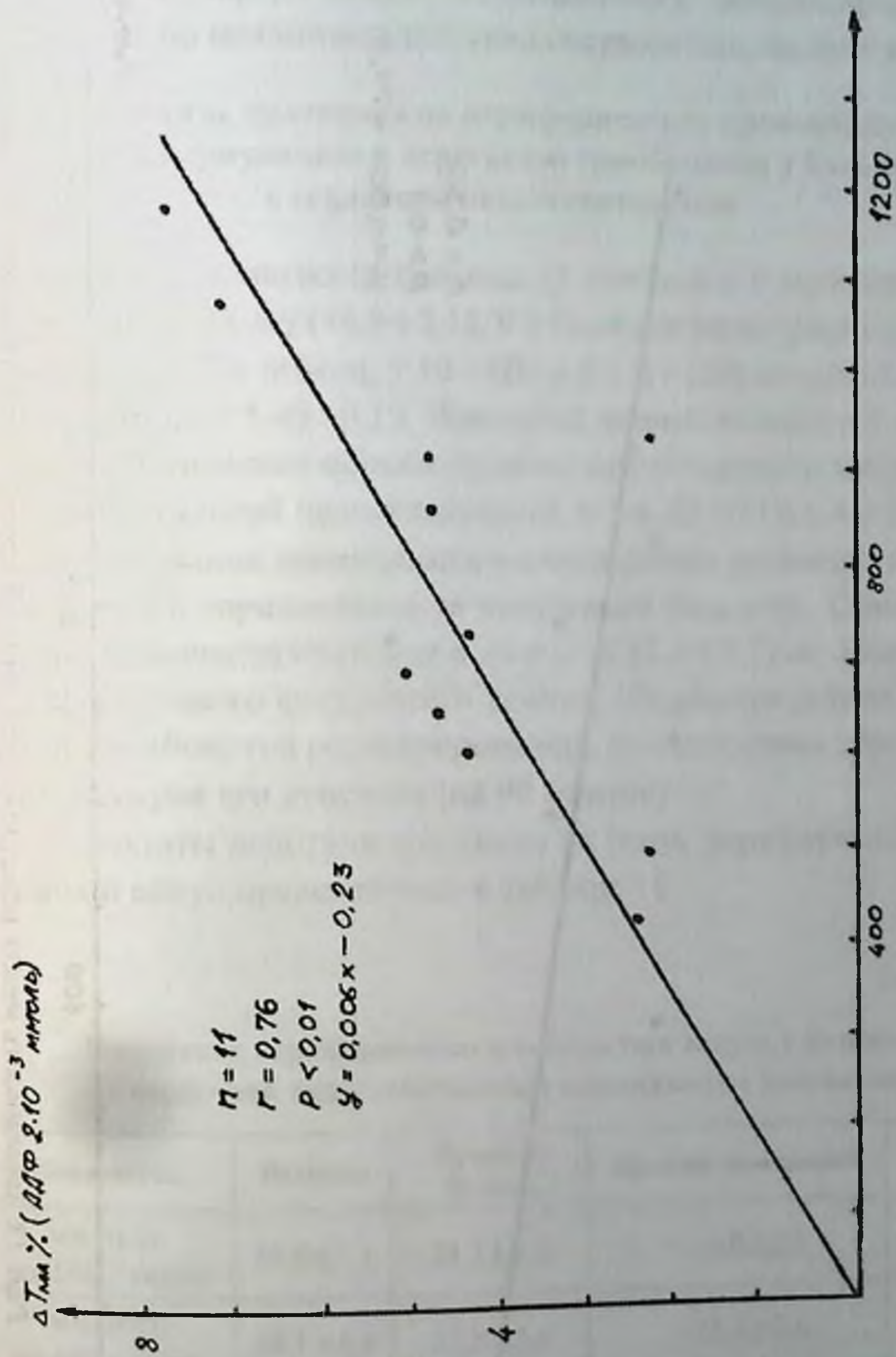


Рис. 12. Зависимость возрастания агрегационной способности тромбоцитов от величины диуреза при введении лазикса (1,5 мг/кг; внутривенно)

ТМХ (АДР $2 \cdot 10^{-3}$ ммоль)

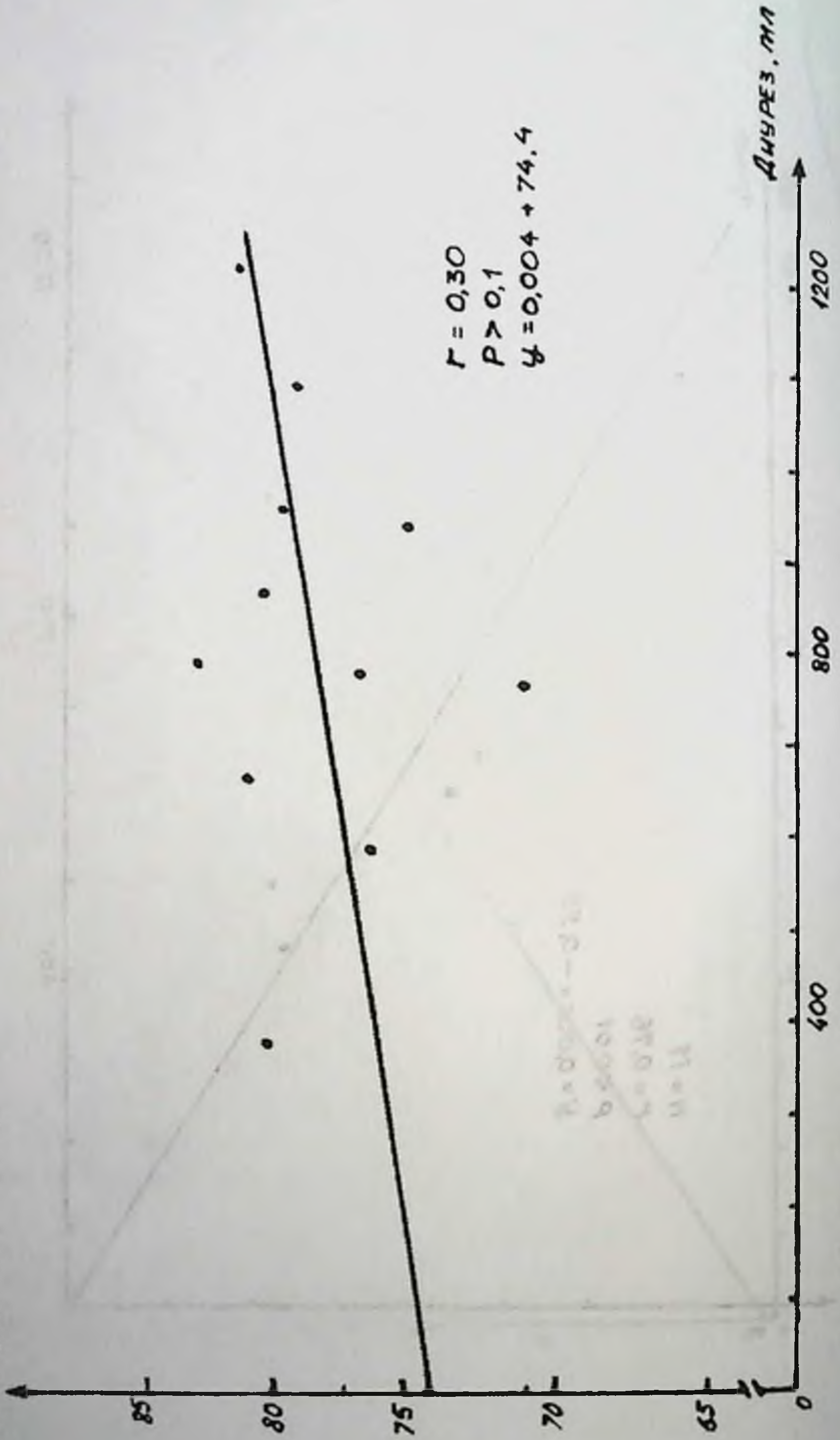


Рис. 13. Зависимость между исходной агрегационной способностью тромбоцитов и диурезом

Такова характеристика действия дигоксина и лазикса. В дальнейшем мы рассмотрим характер действия на агрегацию тромбоцитов, периферическую гемодинамику, микроциркуляцию различных по механизму действия сосудорасширяющих агентов.

2.2.3. Влияние пратсиола на периферическое кровообращение, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

Было обследовано 14 больных (5 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 18 до 54 лет ($45,8 \pm 2,1$). У 2 больных регистрировалась декомпенсация ПА стадии, у 10 – ПВ и у 2-х – ША стадии. Средний № НК составил $3,00 \pm 0,15$. Причиной декомпенсации в 7 случаях были ревматические пороки сердца с преобладанием митральной и (или) аортальной недостаточности, в 3-х ДКМП и в 4-х ИВС.

Исследования проводились в стандартных условиях: в 10–11 часов утра в горизонтальном положении больного. Однократно внутрь назначался пратсиол в дозе 2–5 ($3,4 \pm 0,7$) мг. Показатели периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов регистрировались до назначения препарата и на максимуме его действия (на 90 минуте).

Результаты действия пратсиола на тонус периферических артериол и венул представлены в таблице 18.

Таблица 18

Изменение периферического сосудистого тонуса у больных с сердечной недостаточностью под влиянием пратсиола

Показатель	Исходно	Прациол 90 мин.	Процент изменений	P
мм рт.ст. мл 100 г ткани	$28,6 \pm 1,1$	$24,1 \pm 1,0$	$-16,0 \pm 2,3$	$<0,05$
мм,рт.ст. мл 100 г ткани	$44,1 \pm 4,0$	$32,9 \pm 2,6$	$-31,4 \pm 2,6$	$<0,05$
дВТ/дРСС мин	–	–	0,51	–

Как видно из таблицы, пратсиол снижал тонус периферических сосудов, что и является основой его клинической эффективности, заключающейся в одновременной разгрузке малого круга кровообращения и увеличении сердечного выброса. В данном исследовании видно, что пратсиол более выражено влиял на тонус периферических артериол и коэффициент веноуло-артериолодилатирующего действия составил 0,51 от момента первого вдоха кислорода до повышения его содержания на периферии, что отражает и улучшение легочной циркуляции под действием пратсиола, увеличение оксигенации крови и лучшую доставку кислорода к периферическим тканям в результате расслабления мелких артериол.

Таблица 19

Изменение микроциркуляции у больных с сердечной недостаточностью под влиянием пратсиола

Показатель	Исходно	Прациол 90 мин.	Процент изменений	P
1. PO_2 , мм рт.ст.	$39,2 \pm 2,7$	$52,9 \pm 2,6$	$+36,7 \pm 3,8$	$<0,01$
2. L_1 , сек	$29,9 \pm 3,7$	$14,5 \pm 2,9$	$-50,1 \pm 4,3$	$<0,001$
3. V_1 , мм рт.ст.	$15,9 \pm 1,6$	$20,9 \pm 1,7$	$+28,7 \pm 4,0$	$<0,05$
4. V_2 , мм рт.ст.	$12,7 \pm 2,1$	$17,9 \pm 2,1$	$+15,1 \pm 3,6$	Н.д.
5. V_3 , мм рт.ст.	$15,9 \pm 3,1$	$22,0 \pm 3,5$	$+30,8 \pm 2,7$	Н.д.

Процессы тканевого дыхания усвоения кислорода в условиях ишемии, O_2 (недостовверно ускоряются на 15,1%). Улучшение микроциркуляторных процессов под влиянием пратсиола реализуется и мобилизацией резервных возможностей микрососудистого русла, хотя показатель V_2 (скорость увеличения содержания кислорода в тканях в условиях постишемической гиперемии) увеличивается недостоверно, на 30,8%.

Таким образом, пратсиол, как вазодилататор, действующий на оба колена сосудистого русла, но преимущественно все же на

артериолярное, не только улучшает центральную гемодинамику, но и микроциркуляторные процессы, что определяет общее существенное улучшение клинического состояния больных.

Результаты влияния пратсиола на агрегацию тромбоцитов представлены в таблице 20.

Таблица 20

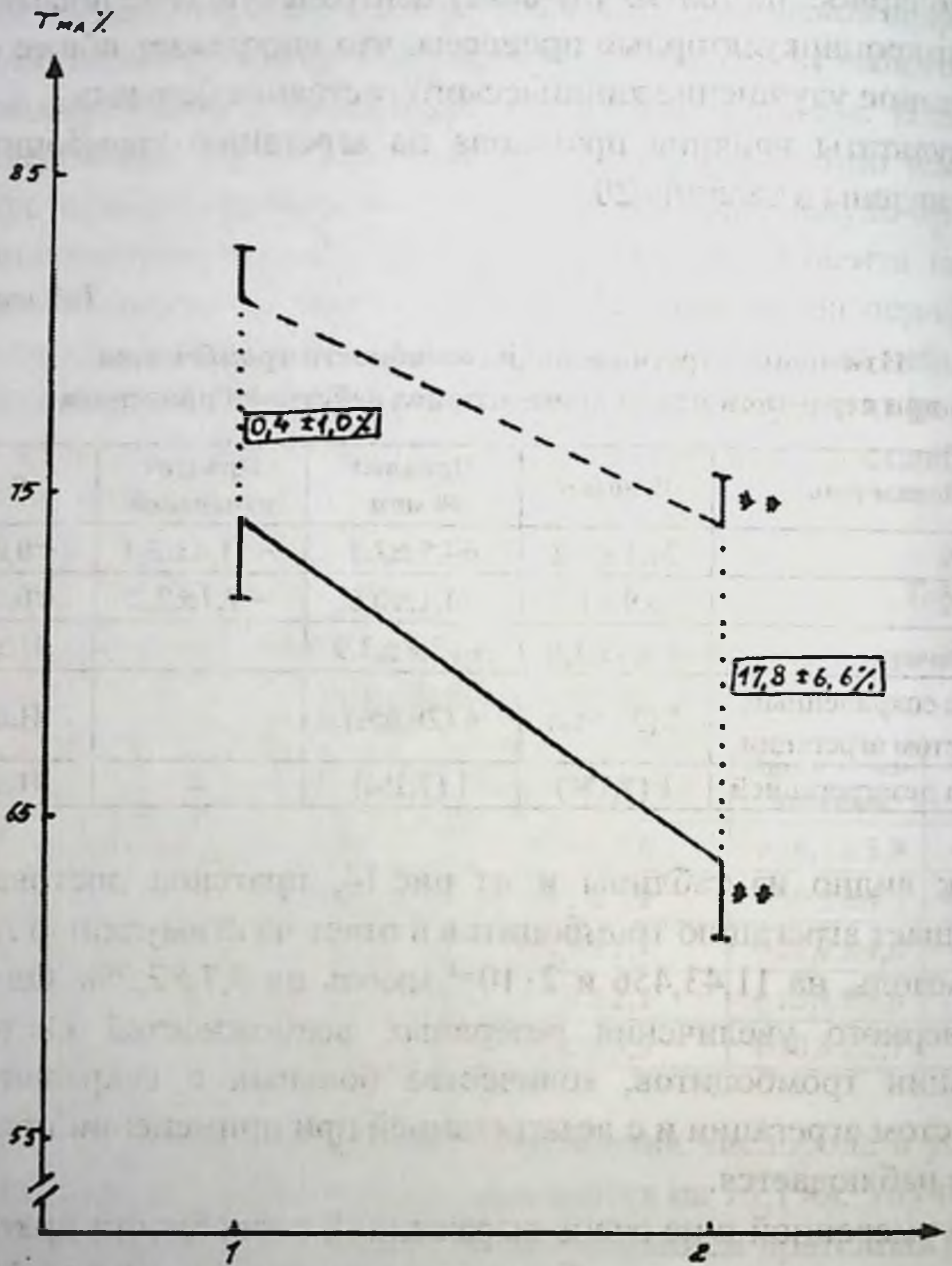
Изменение агрегационной способности тромбоцитов при сердечной недостаточности под действием пратсиола

Показатель	Исходно	Прациол 90 мин.	Процент изменений	P
1. T ₁ , %	74,1±2,2	64,5±2,5	-11,4±3,4	<0,01
2. T ₂ , %	80,9±1,7	74,1±0,8	-7,7±2,2	<0,01
3. дТ, %	+9,4±1,0	+17,8±3,9	-	Н.д.
4. Б-е с сохраненным приростом агрегации	5 (37,5%)	4 (28,6%)	-	Н.д.
5. Б-е а дезагрегацией	1 (7,1%)	1 (7,1%)	-	Н.д.

Как видно из таблицы и из рис.14, пратсиол достоверно уменьшает агрегацию тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ $2 \cdot 10^{-6}$ ммоль, на $11,43,456$ и $2 \cdot 10^{-3}$ ммоль на $7,7 \pm 2,2\%$. Однако достоверного увеличения резервных возможностей системы агрегации тромбоцитов, количества больных с сохраненным приростом агрегации и с дезагрегацией при применении пратсиола не наблюдается.

Об умеренной и не очень выраженной способности пратсиола снижать агрегацию тромбоцитов свидетельствует и рис. 15, из которого видно, что артериолодилатирующее действие пратсиола заметно сильнее, чем антиагрегационное.

Как видно из рис. 16, имеется корреляционная зависимость между снижением тонуса артериол (РСС) и агрегацией тромбоцитов. Подобной связи между изменением ВТ и агрегацией тромбоцитов (рис. 17) не выявляется.



— Tma% (АДФ $2 \cdot 10^{-5}$ мМ)

- - - Tma% (АДФ $2 \cdot 10^{-3}$ мМ)

..... ПРОЦЕНТ ИЗМЕНЕНИЙ ($\Delta Tma\%$)

1 - ИСХОДНО, 2 - ОСТРАЯ ПРОБА С ПРАТСИОЛОМ

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

ДОСТОВЕРНОСТЬ
ИЗМЕНЕНИЙ

Рис. 14. Влияние острой пробы с пратсиолом на агрегацию тромбоцитов

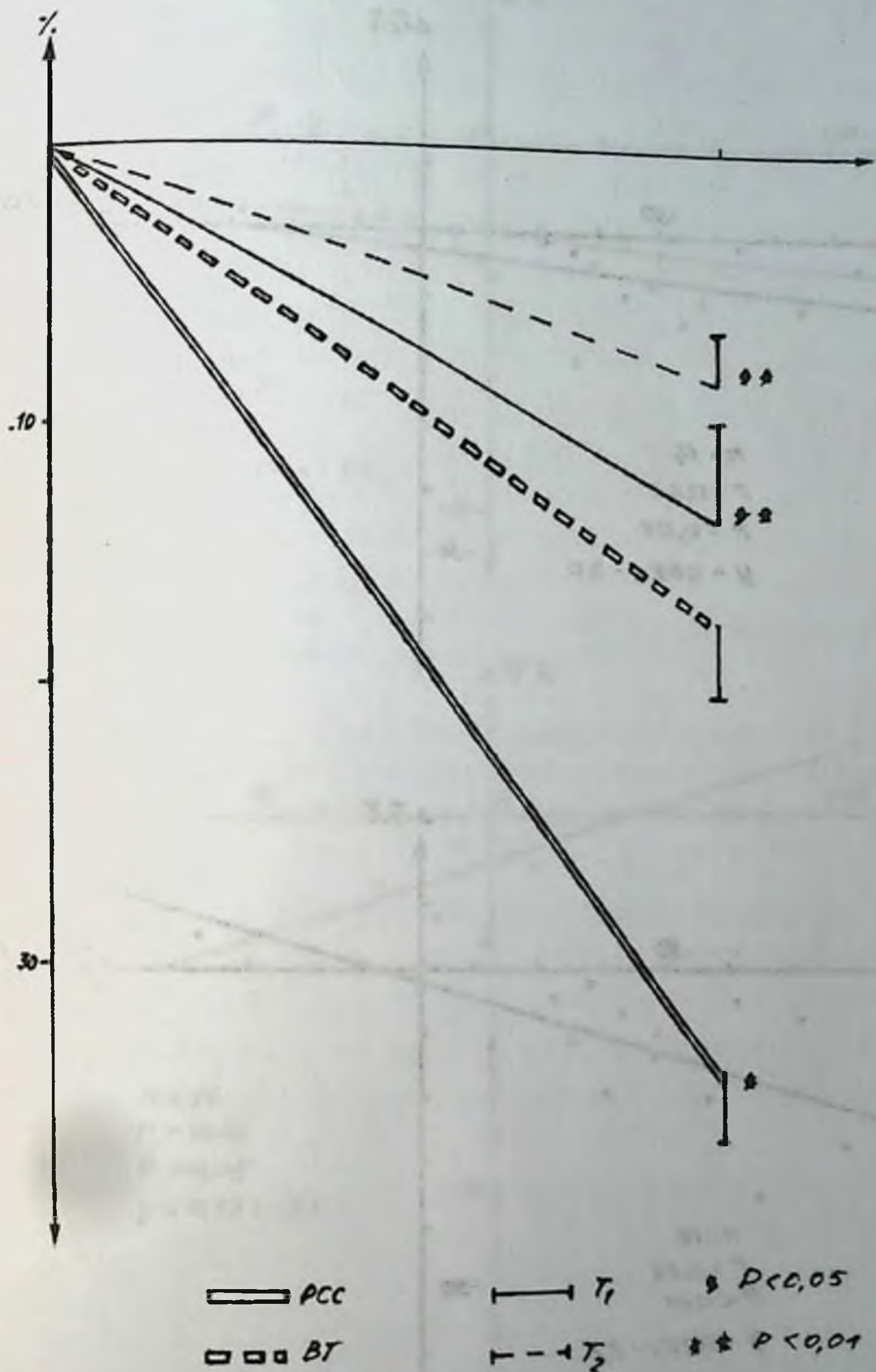


Рис. 15. Изменение сосудистого тонуса и агрегационной способности тромбоцитов под влиянием острой пробы с пратсиолом (в процентах от исходных величин)

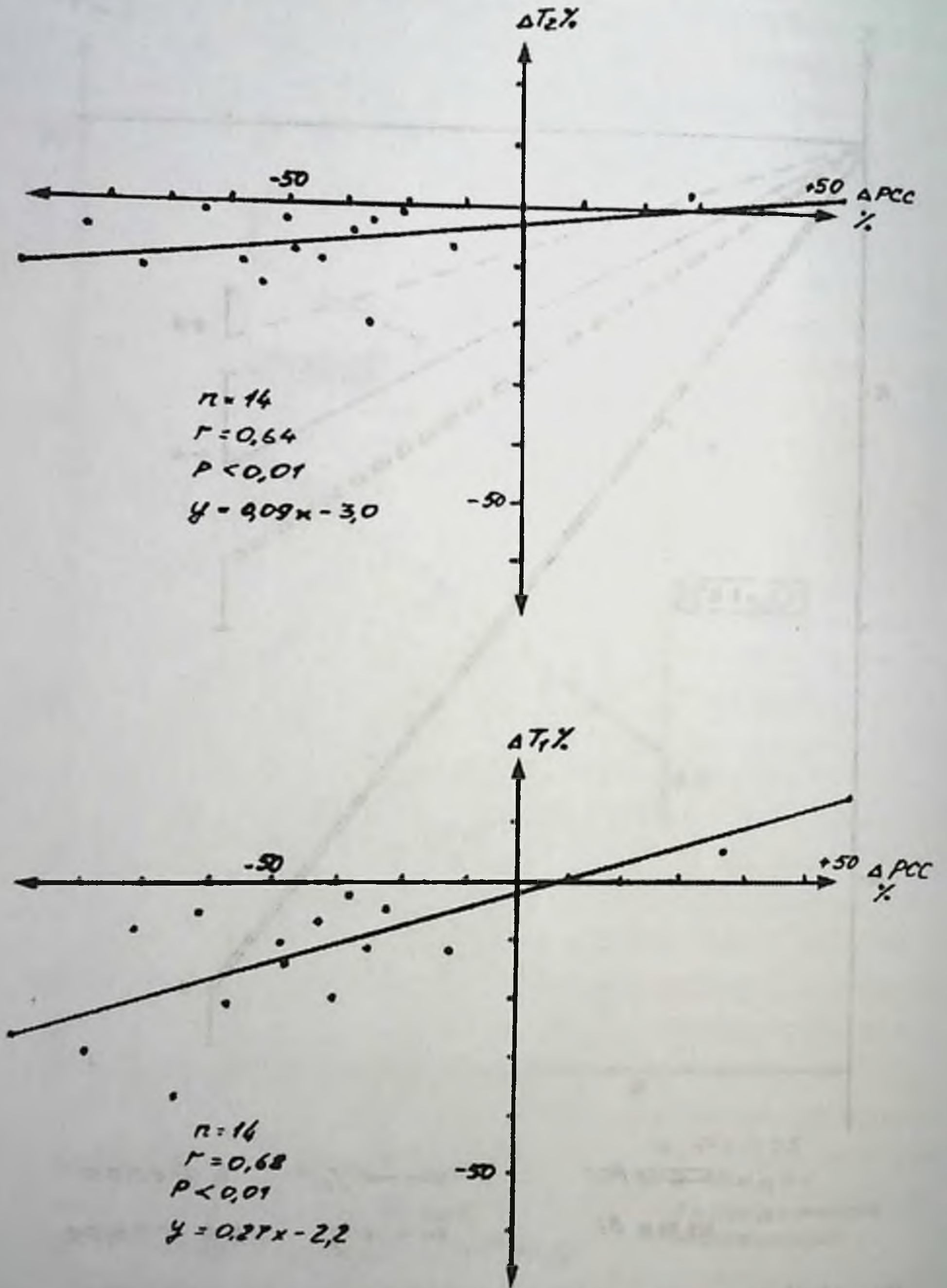


Рис. 16. Зависимость изменения регионарного сосудистого сопротивления и агрегации тромбоцитов под влиянием пратсиола

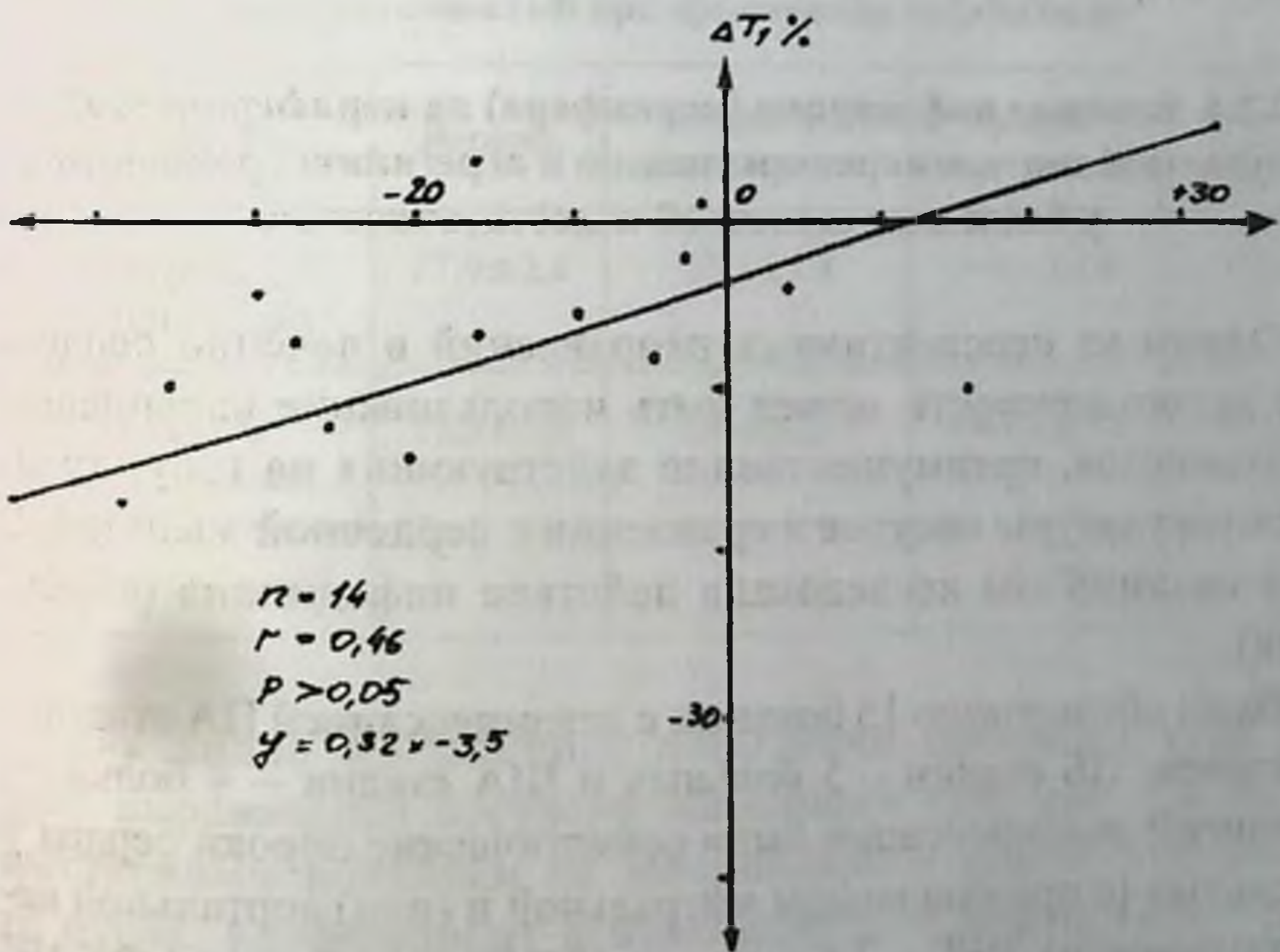
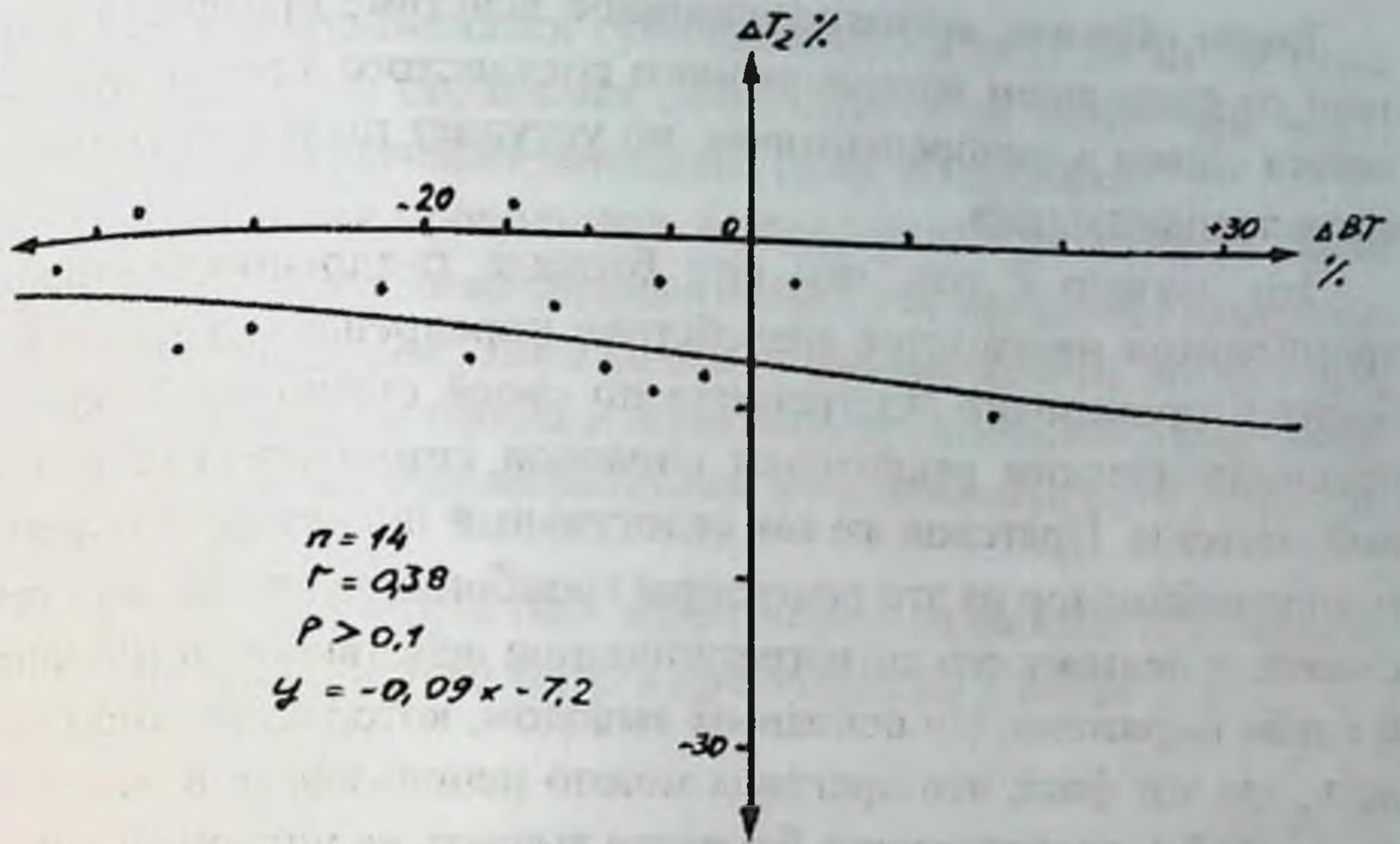


Рис. 17. Зависимость между изменением венозного тонуса и агрегации тромбоцитов под действием пратсиола механизмом – блокадой а-

Таким образом, антиагрегационное действие пратсиола связано со снижением артериолярного сосудистого тонуса, управляется одним адренорецептором, но уступает по выраженности артериолодилатации.

Это связано с тем, что при блокаде α -адренорецепторов тромбоцитов нарушается воздействие норадреналина на тромбоцит и происходит дезагрегация по своей структуре ближе к пресинаптическим рецепторам синапсов симпатической нервной системы. Пратсиол же как селективный постсинаптический α -адреноблокатор на эти рецепторы тромбоцитов влияет гораздо слабее, и поэтому его антиагрегационное действие неустойчиво и слабо выражено. Но основным выводом, который можно сделать, это тот факт, что пратсиол можно использовать в лечении сердечной недостаточности без риска вызвать нарушения агрегации и микроциркуляции.

2.2.4. Влияние нифедипина (коринфара) на периферический сосудистый тонус, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

Одним из перспективных направлений в лечении сердечной недостаточности может быть использование кальциевых антагонистов, преимущественно действующих на тонус гладкой мускулатуры сосудов в сравнении с сердечной мышцей. С этих позиций мы исследовали действие нифедипина (коринфара).

Было обследовано 15 больных с декомпенсацией ПА стадии – 6 человек, ПБ стадии – 5 больных и ША стадии – 4 больных. Причиной декомпенсации были ревматические пороки сердца у 6 больных (с преобладанием митральной и (или) аортальной недостаточности), ИБС у 7 больных и ДКМП у 2. Средний ФК НК по группе составил $2,87 \pm 0,22$. В состав группы вошли 5 женщин и 10 мужчин в возрасте 24–59 ($42,7 \pm 2,4$) лет.

Коринфар применялся сублингвально в дозе 20 мг на фоне стабильной дозы сердечных гликозидов и не менее чем через сутки после назначения последней дозы мочегонных.

Исследования проводились в стандартных условиях в 10–11 часов утра. Во время исследования больной находился в горизонтальном положении. Показатели периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов регистрировались до назначения нифедипина и на максимуме его действия, на 45 минуте.

Результаты воздействия нифедипина на показатели периферического сосудистого тонуса представлены в таблице 21.

Таблица 21

Изменение периферического сосудистого тонуса у больных с сердечной недостаточностью при применении нифедипина

Показатель	Исходно	Нифедипин 45 мин.	Процент изменений	P
мм рт.ст. мл 100 г ткани	27,9±2,8	25,8±2,8	-4,9±4,0	Н.д.
мм рт.ст. мл 100 г ткани	57,5±7,9	26,4±2,7	-43,2±7,1	<0,01
дВТ/дрССмин ⁻¹	—	—	0,11	—

Как видно из таблицы, нифедипин проявляет себя как ярко выраженный сосудорасширяющий препарат с преимущественным влиянием на артериолярное колено сосудистого русла. Коэффициент веноло/артериолодилатирующего действия препарата составляет 0,11. Подобное действие нифедипина, безусловно, связано с нарушением входа кальция в гладкомышечную мускулатуру периферических сосудов, пре-

имущественно артериол. Как любой препарат, снижающий тонус артериол, нифедипин улучшает оксигенацию периферических тканей и микроциркуляторные процессы, что видно из таблицы 22.

Таблица 22

Изменение микроциркуляции у больных с сердечной недостаточностью при применении нифедипина

Показатель	Исходно	Нифедипин 45 мг.	Процент изменений	P
1. PO_2 , мм рт.ст.	$47,5 \pm 2,6$	$59,2 \pm 3,1$	$+28,1 \pm 7,8$	$<0,01$
2. L_1 , сек	$23,8 \pm 2,2$	$14,2 \pm 3,0$	$-40,6 \pm 6,8$	$<0,05$
3. V_1 , мм рт.ст.	$12,7 \pm 2,1$	$19,0 \pm 2,2$	$+56,7 \pm 10,4$	$<0,05$
4. V_2 , мм рт.ст.	$22,9 \pm 1,1$	$17,9 \pm 1,4$	$+36,8 \pm 5,1$	$<0,05$
5. V_3 , мм рт.ст.	$14,4 \pm 2,1$	$20,6 \pm 1,9$	$+45,0 \pm 6,0$	$<0,05$

Как видно из таблицы, нифедипин ускоряет доставку кислорода к периферическим тканям, улучшает его утилизацию, процессы тканевого дыхания, «включает» резервные возможности микроциркуляторного русла и увеличивает оксигенацию периферических тканей. С точки зрения улучшения микроциркуляции и функционирования периферических тканей нифедипин может считаться очень эффективным препаратом.

Анализ влияния нифедипина на показатели агрегации представлен в таблице 23.

Как видно из представленной таблицы и рис. 18, нифедипин является мощным дезагрегантом, снижающим степень агрегации в ответ на стимуляцию различными концентрациями АДФ, уве-

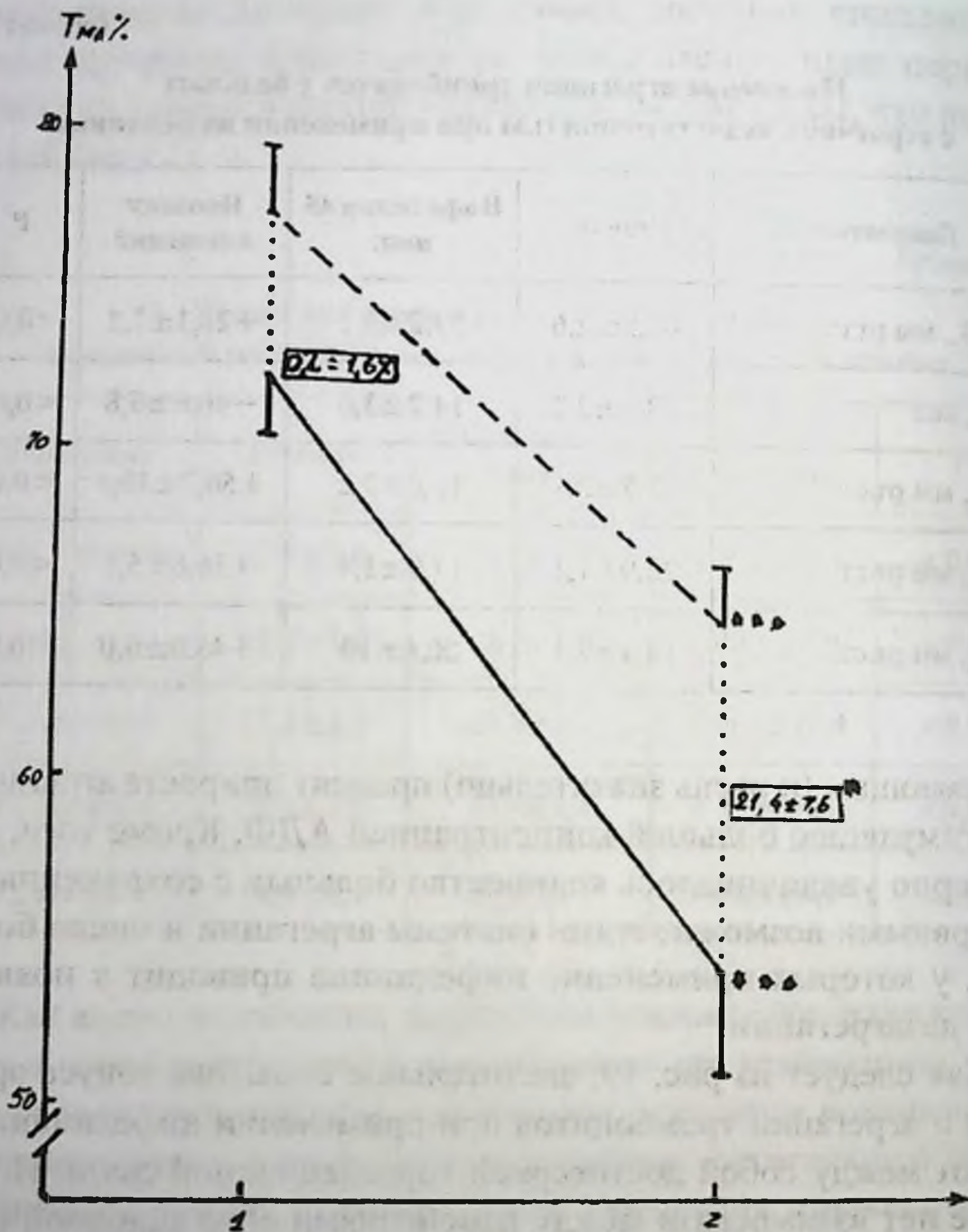
**Изменение агрегации тромбоцитов у больных
с сердечной недостаточностью при применении нифедипина**

Показатель	Исходно	Нифедипин 45 мип.	Процент изменений	P
1. PO_2 , мм рт.ст.	$47,5 \pm 2,6$	$59,2 \pm 3,1$	$+28,1 \pm 7,8$	$<0,01$
2. L_1 , сек	$23,8 \pm 2,2$	$14,2 \pm 3,0$	$-40,6 \pm 6,8$	$<0,05$
3. V_1 , мм рт.ст.	$12,7 \pm 2,1$	$19,0 \pm 2,2$	$+56,7 \pm 10,4$	$<0,05$
4. V_2 , мм рт.ст.	$22,9 \pm 1,1$	$17,9 \pm 1,4$	$+36,8 \pm 5,1$	$<0,05$
5. V_3 , мм рт.ст.	$14,4 \pm 2,1$	$20,6 \pm 1,9$	$+45,0 \pm 6,0$	$<0,05$

личивающим (и очень значительно) процент прироста агрегации на стимуляцию большей концентрацией АДФ. Кроме того, достоверно увеличивалось количество больных с сохраненными резервными возможностями системы агрегации и число больных, у которых применение нифедипина приводит к появлению дезагрегации.

Как следует из рис. 19, значительное снижение тонуса артериол и агрегации тромбоцитов при применении нифедипина не имеют между собой достоверной корреляционной связи. И тем более нет взаимосвязи между изменениями агрегационной способности тромбоцитов и венозного тонуса (рис. 20).

Таким образом, нифедипин является очень эффективным препаратом, преимущественно артериолярным вазодилататором, существенно улучшающим микроциркуляторные процессы и оказывающим антиагрегационное действие, которое связано со способностью блокировать медленные кальциевые каналы тромбоцитов.



———— Tma% (ADP $2 \cdot 10^{-5}$ мкМ)
 - - - - Tma% (ADP $2 \cdot 10^{-3}$ мкМ)
 ······ ПРОЦЕНТ ИЗМЕНЕНИЙ ($\Delta Tma\%$)

* P < 0,05
 *** P < 0,001
 Достоверность изменений

1 - ИСХОДНО 2 - ОСТРАЯ ПРОБА С КОРИНФАРМ

Рис. 18. Влияние острой пробы с коринфаром (20 мг, сублингвально) на агрегацию тромбоцитов

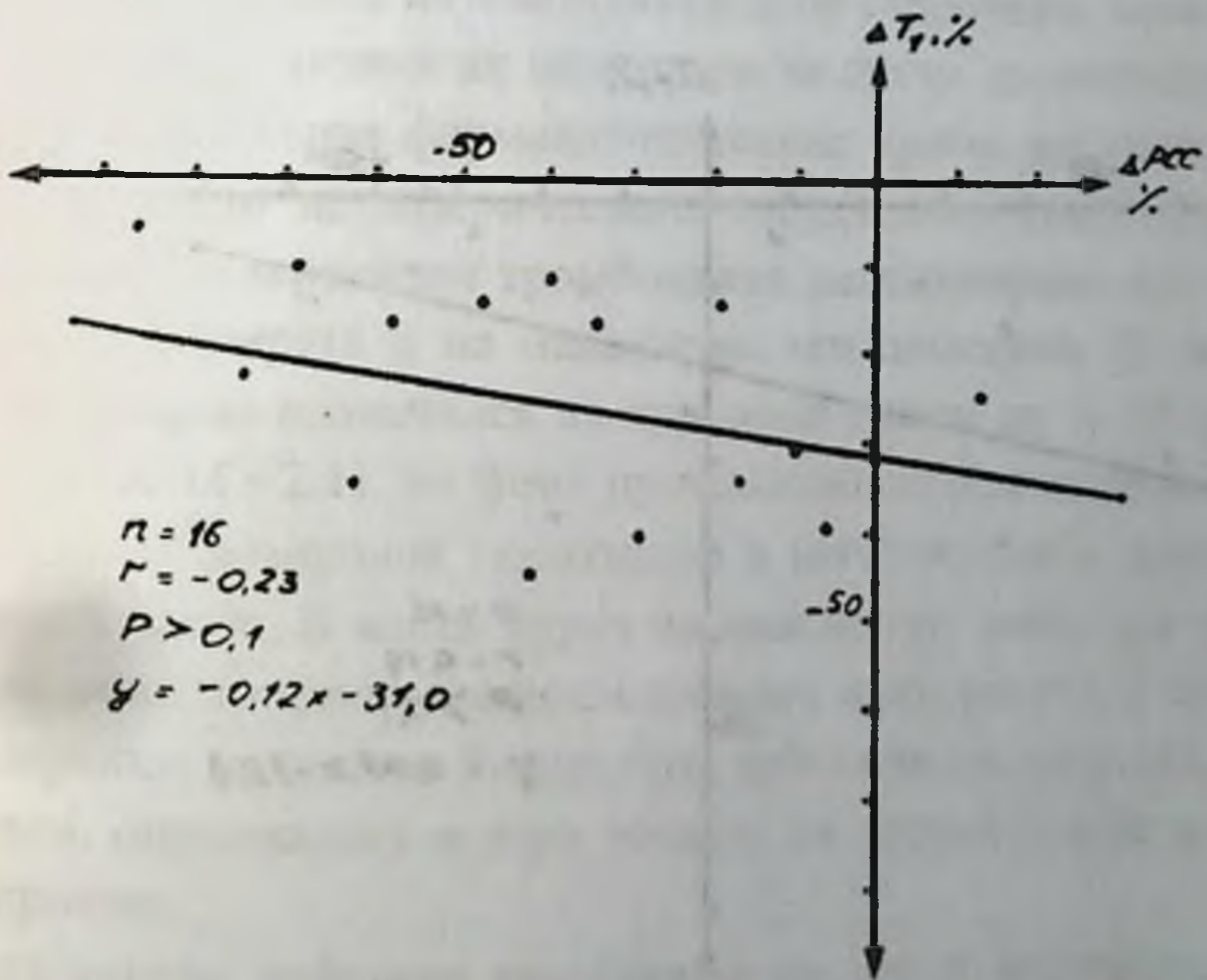
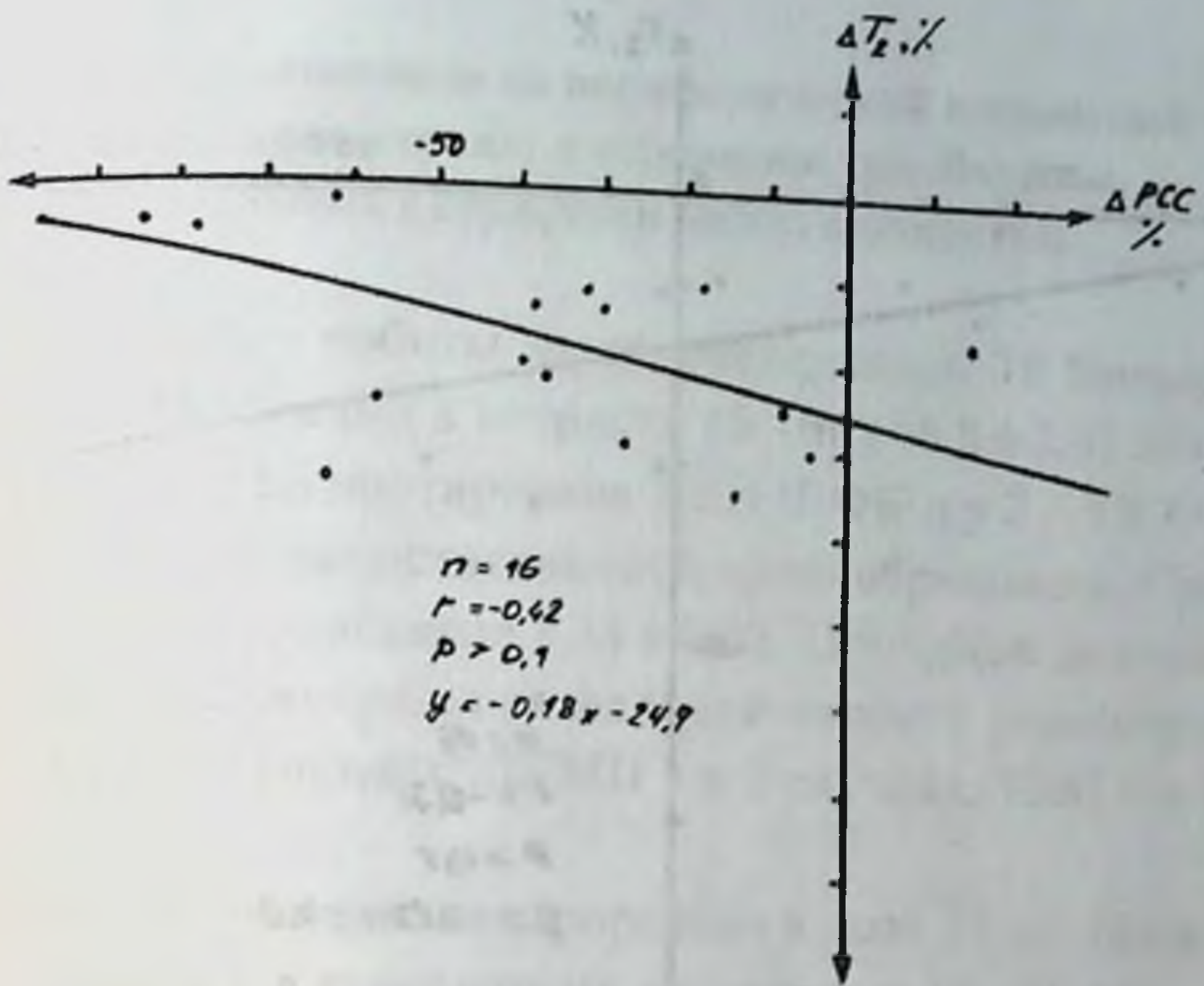


Рис. 19. Зависимость между изменением регионарного сосудистого сопротивления и агрегацией тромбоцитов под действием коринфара

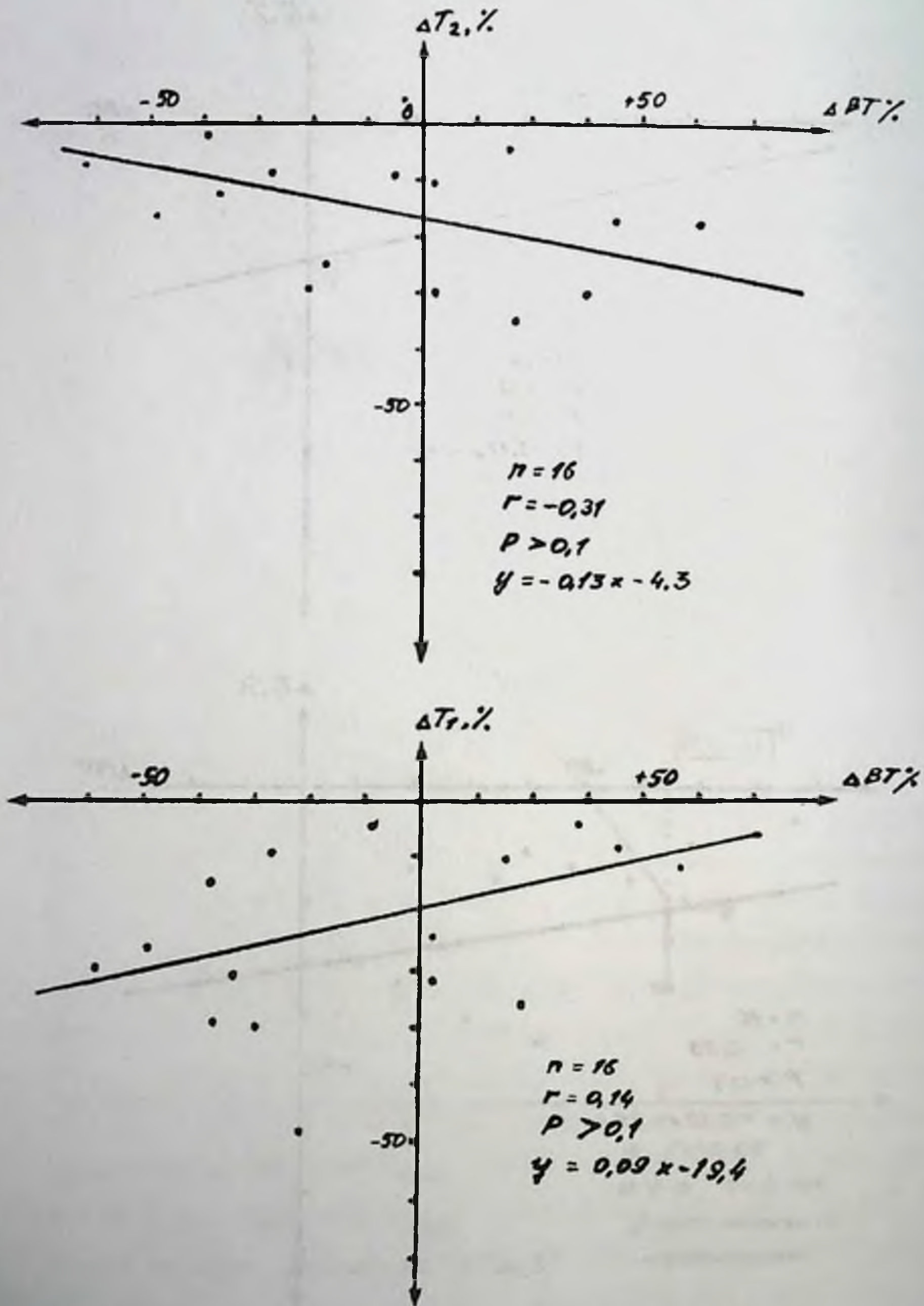


Рис. 20. Зависимость между изменением венозного тонуса и агрегацией тромбоцитов при применении коринфара

2.2.5. Влияние каптоприла на периферический сосудистый тонус, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью

На этом этапе работы было обследовано 18 больных (1 женщина и 17 мужчин в возрасте 16–66 ($46,8 \pm 2,8$) лет. У 16 больных была диагностирована ХСН ШФК и у 2 – IУФК, т.е. ПБ и ША стадии недостаточности кровообращения. Средний ФК НК по группе составил $3,11 \pm 0,08$. Причиной декомпенсации послужила митральная недостаточность ревматической этиологии в 2-х случаях, ДКМП – в 7 случаях, ИБС – в 9 случаях.

Каптоприл применялся перорально в дозе 25 мг. Исследования проводились в стандартных условиях: в 10–11 часов утра. Больные находились на стабильной дозе сердечных гликозидов, диуретики отменялись не менее чем за сутки до исследования. Проводилась острая фармакологическая проба, во время которой показатели периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов регистрировались до назначения препарата и на максимуме его действия. В дальнейшем каптоприл назначался на курсовой прием на 9–29 дней (в среднем на $14 \pm 2,1$), на фоне продолжающегося использования неизменных дозировок гликозидов и мочегонных в дозе 25 мг каждые 6 часов. В конце курса на максимуме действия очередной дозы каптоприла все исследования повторялись в прежних стандартных условиях. Результаты действия каптоприла, таким образом, оценивались в двух точках: на острой пробе и курсовом приеме.

Результаты действия каптоприла на тонус периферических сосудов представлены в таблице 24.

Процент (2–3) – процент изменений между точками 2 и 3 P_{2-3} – достоверность изменений между точками 2 и 3.

**Изменение периферического сосудистого тонуса
у больных с сердечной недостаточностью при применении каптоприла**

Показатель		Исходно 1	Острая проба 2	Курсовой прием 3
ВТ мм рт.ст. мл 100 г ткани	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$30,0 \pm 3,4$	$24,3 \pm 2,2^*$ $-19,0 \pm 2,4$	$18,0 \pm 2,2^{***}$ $-40,0 \pm 4,1$ $-24,7 \pm 3,0$ 0,05
РСС мм рт.ст. мл 100 г ткани	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$46,0 \pm 2,7$	$34,2 \pm 3,1^{***}$ $-25,7 \pm 1,9$	$27,9 \pm 3,3^{***}$ $-39,4 \pm 2,9$ $-18,4 \pm 2,7$ 0,05
дВТ/дРСС мин ⁻¹		—	0,74	1,03

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,01$, по сравнению с исходным.

Как следует из таблицы, каптоприл является вазодилататором со сбалансированным действием на оба колена сосудистого русла. Причем при острой пробе в основном реализовывалось его артериоло-, а при курсовом лечении — венулодилатирующее действие, и коэффициент венуло/артериолодилатации возрастал с 0,74 до 1,03. Некоторая разница объясняется тем, что расширение артериол каптоприл осуществляет в основном за счет блокады синтеза ангиотензина II, а дилатация вен обусловлена активацией синтеза простаглицина и нарушением распада брадикинина.

Влияние препарата на микроциркуляторные процессы представлено в таблице 25.

**Изменение микроциркуляции у больных
с сердечной недостаточностью при применении каптоприла**

Показатель		Исходно	Острая проба	Курсовой прием
1. PO_2 , мм.рт.ст.	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$43,3 \pm 2,5$	$60,3 \pm 3,5^{**}$ $+38,8 \pm 2,7$	$58,2 \pm 3,8^{**}$ $+34,6 \pm 3,0$ $-3,6 \pm 1,3$ Н.д.
2. L_1 , сек	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$23,0 \pm 4,6$	$21,2 \pm 4,1$ $-7,8 \pm 1,5$	$11,9 \pm 3,5^*$ $-48,0 \pm 2,6$ $-43,5 \pm 2,2$ $<0,05$
3. V_1 , мм.рт.ст.	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$14,8 \pm 2,0$	$15,1 \pm 1,6$ $+2,3 \pm 1,1$	$20,1 \pm 2,7$ $+35,8 \pm 2,4$ $+33,1 \pm 1,9$ $<0,05$
4. V_2 , мм.рт.ст.	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$19,0 \pm 2,6$	$16,9 \pm 1,9$ $-10,4 \pm 1,7$	$15,6 \pm 2,2$ $-17,2 \pm 2,2$ $-7,7 \pm 1,9$ Н.д.
5. V_3 , мм.рт.ст.	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$14,9 \pm 1,8$	$16,2 \pm 3,3$ $+8,2 \pm 2,0$	$17,2 \pm 2,1$ $+14,7 \pm 3,0$ $+6,0 \pm 2,4$ Н.д.

Примечание: звездочками обозначена достоверность по сравнению с исходом; P_{2-3} — достоверность, по сравнению с острой пробой; процент (2-3) — процент изменений по сравнению с острой пробой.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Как видно из таблицы, применение каптоприла сопровождается улучшением некоторых показателей, характеризующих со-

стояние микроциркуляции. При острой пробе достоверно возросло лишь напряжение кислорода в периферических тканях. Этот показатель оставался достоверно повышенным ($+34,6 \pm 3,0\%$) и при курсовом назначении препарата. На фоне курсового применения препарата на $48,0\%$ утрачивался интервал L_1 полярограммы, что отражало улучшение: центральной, прежде всего легочной гемодинамики, возрастание степени и скорости оксигенации крови, а затем периферических тканей. Достоверно на $35,8\%$ увеличивался показатель V_1 , т.е. улучшилась доставка и утилизация кислорода на периферии, в основном вследствие улучшения функционирования мелких сосудов. Скорость потребления кислорода периферическими тканями снижалась на $17,3\%$, а функционирование резервных сосудов микроциркуляторного звена (V_3) увеличивалось на $14,7\%$, хотя изменение двух последних показателей было недостоверным.

Таким образом, параллельно снижению тонуса периферических сосудов улучшалась оксигенация периферических тканей и микроциркуляторные процессы. Эти изменения гораздо более выражены при курсовом лечении каптоприлом, хотя по этим показателям каптоприл уступает другим изучавшимся сосудорасширяющим агентам – пратсиолу и нифедипину.

Влияние каптоприла на состояние агрегации тромбоцитов представлено в таблице 26.

Как видно из таблицы и рис. 21, каптоприл оказывал отчетливое антиагрегационное действие при острой пробе. Достоверно снижалась агрегация при стимуляции различными концентрациями АДФ, учитывался прирост в ответ на стимуляцию большей концентрации достоверно увеличивалось число пациентов с сохраненным приростом агрегации тромбоцитов, т.е. каптоприл при острой пробе проявил себя препаратом, обладающим кроме того антиагрегационным действием, хотя и уступающим нифедипину, но превосходящим пратсиол.

**Изменение агрегации тромбоцитов у больных
с сердечной недостаточностью при лечении каптоприлом**

Показатель		Исходно	Острая проба	Курсовой прием
1. T_1 , %	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$72,6 \pm 33,7$	$61,6 \pm 33,2^*$ $-15,0 \pm 2,1$	$70,8 \pm 2,8$ $-3,1 \pm 1,4$ $+13,2 \pm 1,7$ $<0,05$
2. T_2 , %	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$79,8 \pm 1,5$	$72,5 \pm 2,3^*$ $-9,3 \pm 1,8$	$76,9 \pm 1,4$ $-3,9 \pm 1,6$ $+6,0 \pm 1,5$ Н.д.
3. дТ, %	Абс. величина изменения в % процент (2-3) P_{2-3}	$10,0 \pm 2,1$	$17,3 \pm 1,9^*$	$8,8 \pm 1,8$ $<0,05$
4. Больные с сахарным резервом агрегации	Показатель P_{2-3}	5(27,8%)	13(72,2%)**	4(22,2%) $<0,01$

Применение: обозначения такие же, как в таблицах 24 и 25.

Однако при курсовом лечении каптоприлом отмечается выравнивание этих показателей. На курсе лечения каптоприлом ни агрегация тромбоцитов, ни ее прирост в ответ на большую стимуляцию АДФ, ни количество больных с сохраненным резервом агрегации не отличаются сколько-нибудь значительно от исходных величин.

На рис. 22 отчетливо видно, что в острой пробе снижение периферического сосудистого тонуса сопровождалось снижением агрегации тромбоцитов, а при курсовом приеме отмечались «ножницы» между дальнейшим значительным снижением сосудистого тонуса и достоверным увеличением агрегации тромбоцитов.

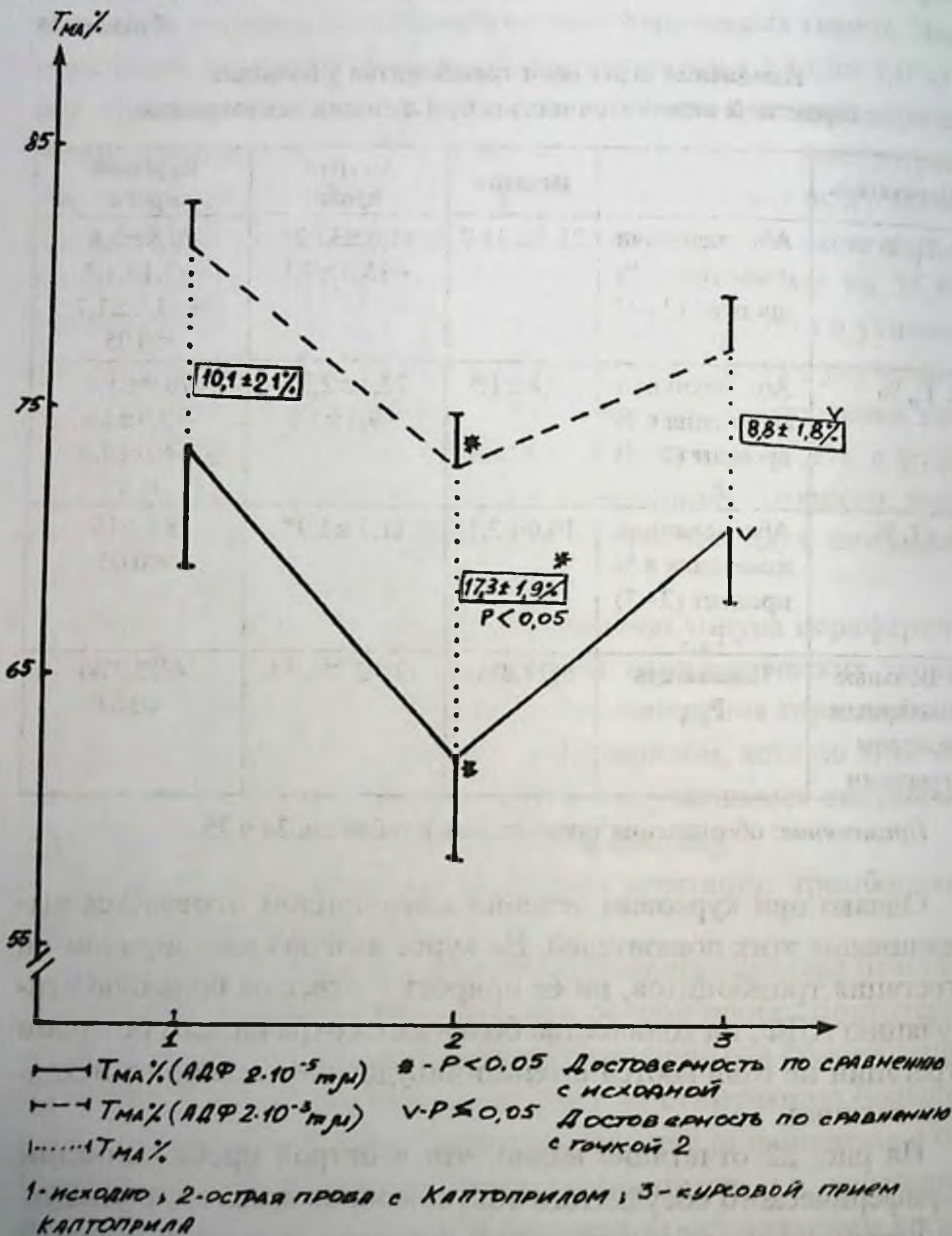


Рис. 21. Влияние острой пробы и курсового лечения каптоприлом на агрегационную способность тромбоцитов

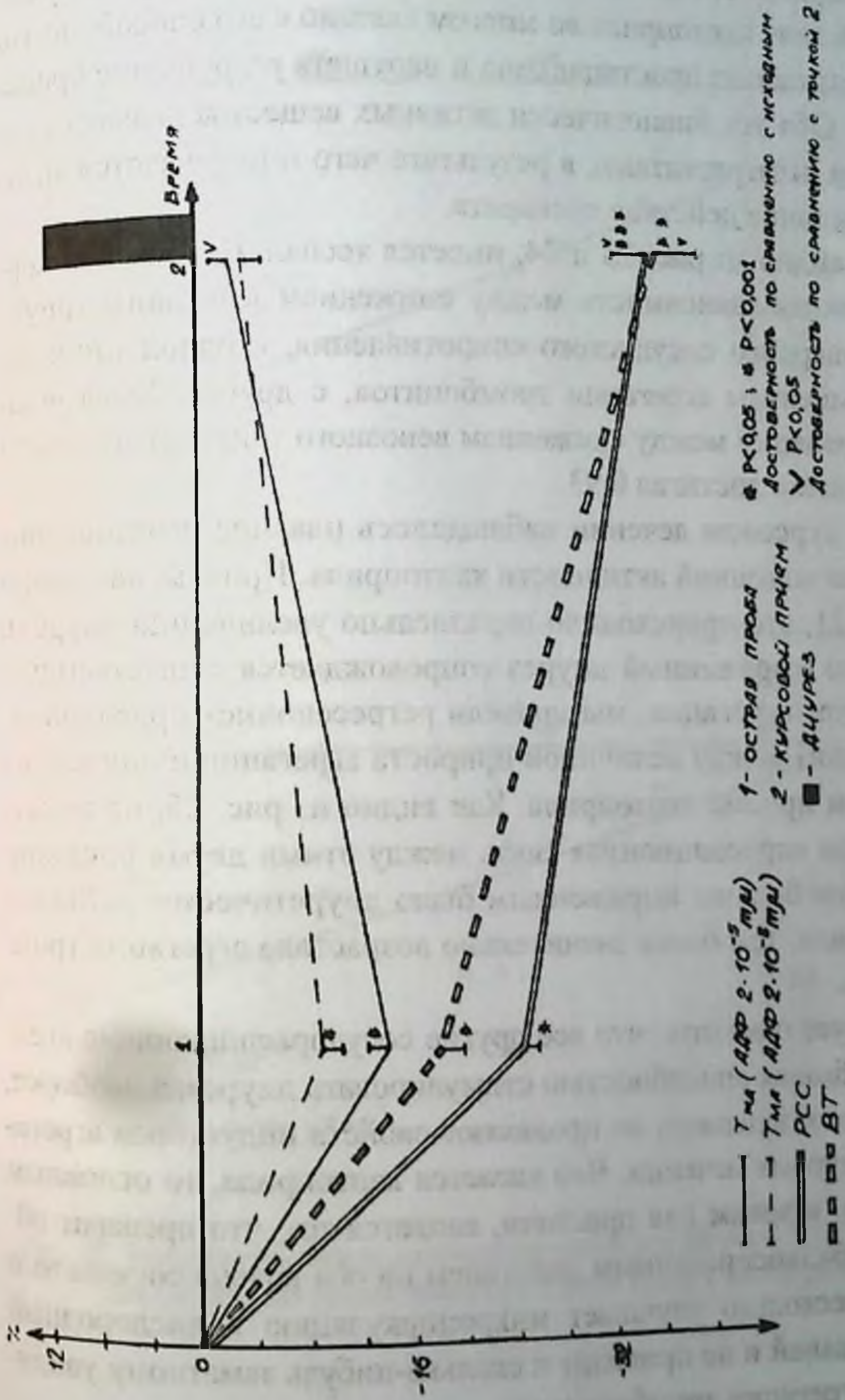


Рис. 22. Изменение сосудистого тонуса, агрегационной способности тромбоцитов и диуреза (в процентах от исходных величин) под влиянием острой пробы и курсовой пробы и курсового лечения каптоприлом.

Объяснить это можно с тех позиций, что сосудорасширяющее действие каптоприла во многом связано с его способностью усиливать синтез простаглицлина и нарушать разрушение брадикинина. Оба эти биологически активные вещества являются активными дезагрегантами, в результате чего и проявляется антиагрегационное действие препарата.

Как видно из рис. 23 и 24, имеется тесная достоверная корреляционная зависимость между снижением венозного тонуса и регионарного сосудистого сопротивления, с одной стороны, и уменьшением агрегации тромбоцитов, с другой. Коэффициент корреляции между снижением венозного тонуса и агрегации тромбоцитов достигал 0,93.

При курсовом лечении наблюдалось плавное исчезновение антиагрегационной активности каптоприла. Причем, как видно из рис. 21, это происходило параллельно увеличению диуреза. Зная, что выраженный диурез сопровождается существенным приростом агрегации, мы провели регрессионно-корреляционный анализ между величиной прироста агрегации и диуреза на курсовом приеме каптоприла. Как видно из рис. 25, отмечается прямая корреляционная связь между этими двумя показателями. Чем больше выраженным было диуретическое действие каптоприла, тем более значительно возрастала агрегация тромбоцитов.

Следует отметить, что все другие сосудорасширяющие агенты, не обладая способностью стимулировать диурез, а наоборот, склонные к задержке, не проявляют свойств индукторов агрегации на курсом лечении. Что касается каптоприла, то основным выводом, важным для практики, является тот, что препарат обладает сбалансированным действием на оба колена сосудистого русла, несколько улучшает микроциркуляцию и кислородный режим тканей и не приводит к сколько-нибудь заметному увеличению агрегации тромбоцитов.

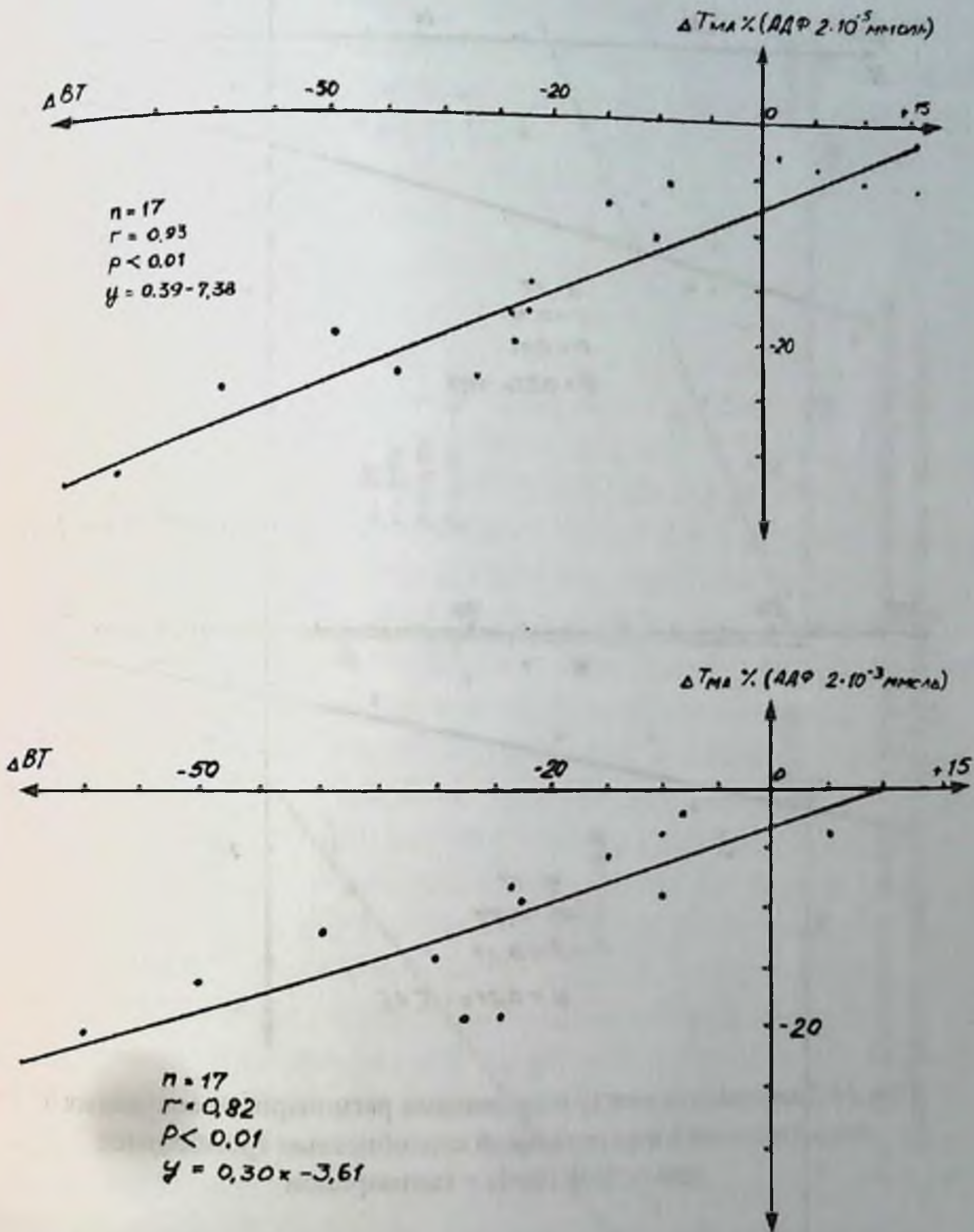


Рис. 23. Зависимость между изменением венозного тонуса и агрегационной способностью тромбоцитов при острой пробе с калтоприлом

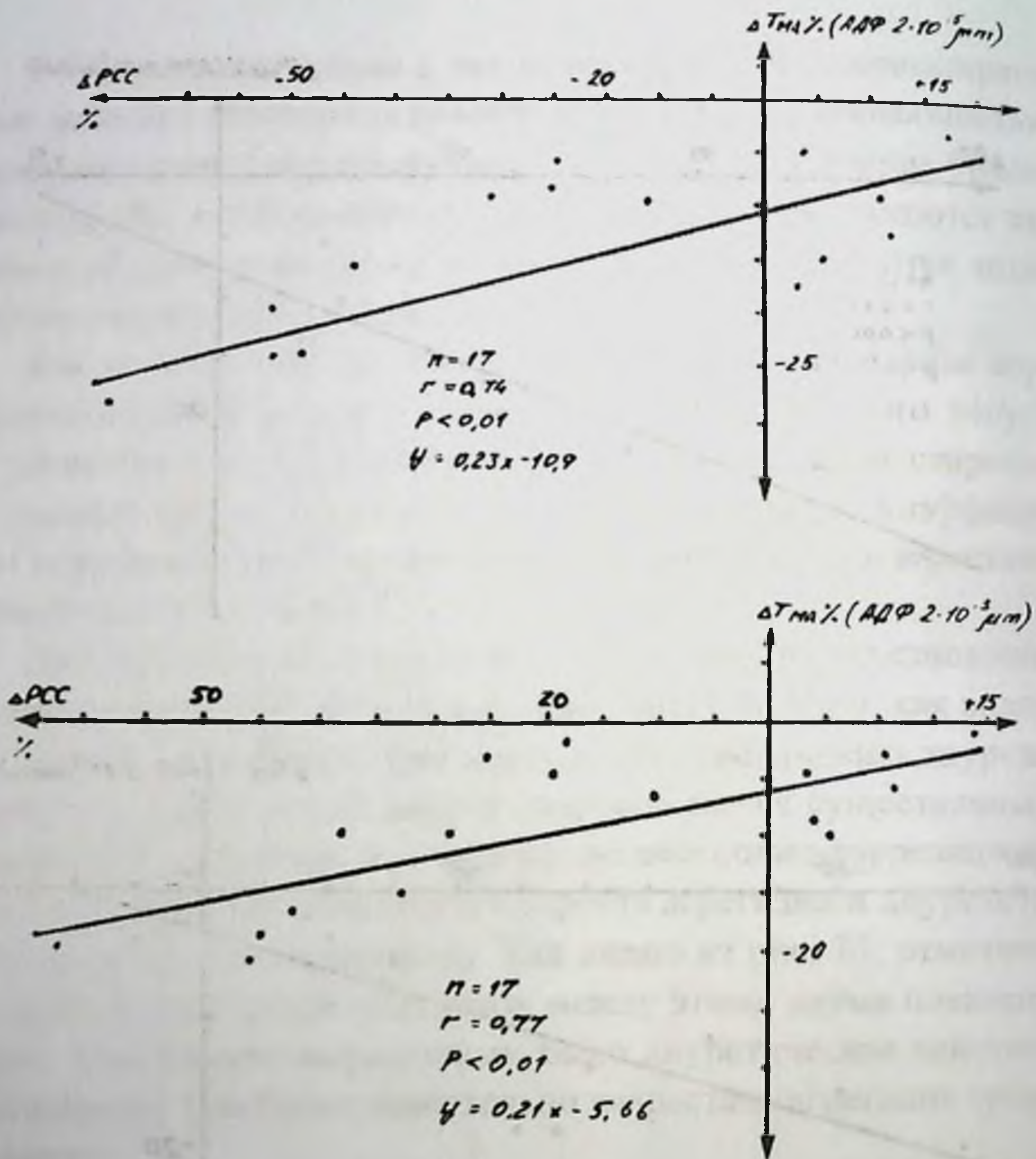
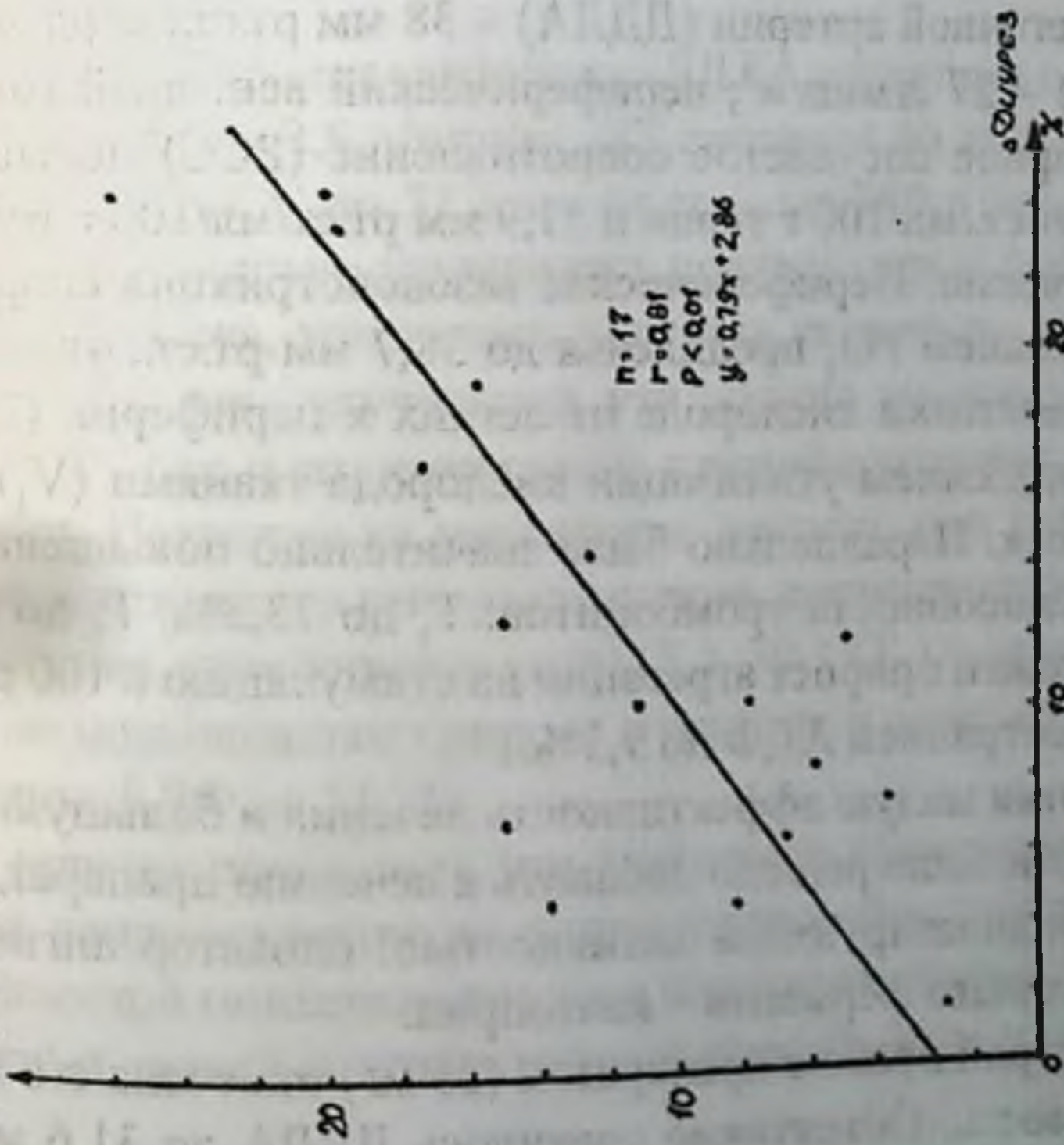


Рис. 24. Зависимость между изменениями регионарного сосудистого сопротивления и агрегационной способностью тромбоцитов при острой пробе с каптоприлом

Приводим клиническое наблюдение:

Б-я Б., 39 лет с ревматическим митральным пороком сердца с преобладанием недостаточности, мерцательной аритмией, недостаточностью кровообращения ЦБ стадии.

$\Delta T_{max} \times 10^{-3}$



$\Delta T_{max} \times 10^{-3}$

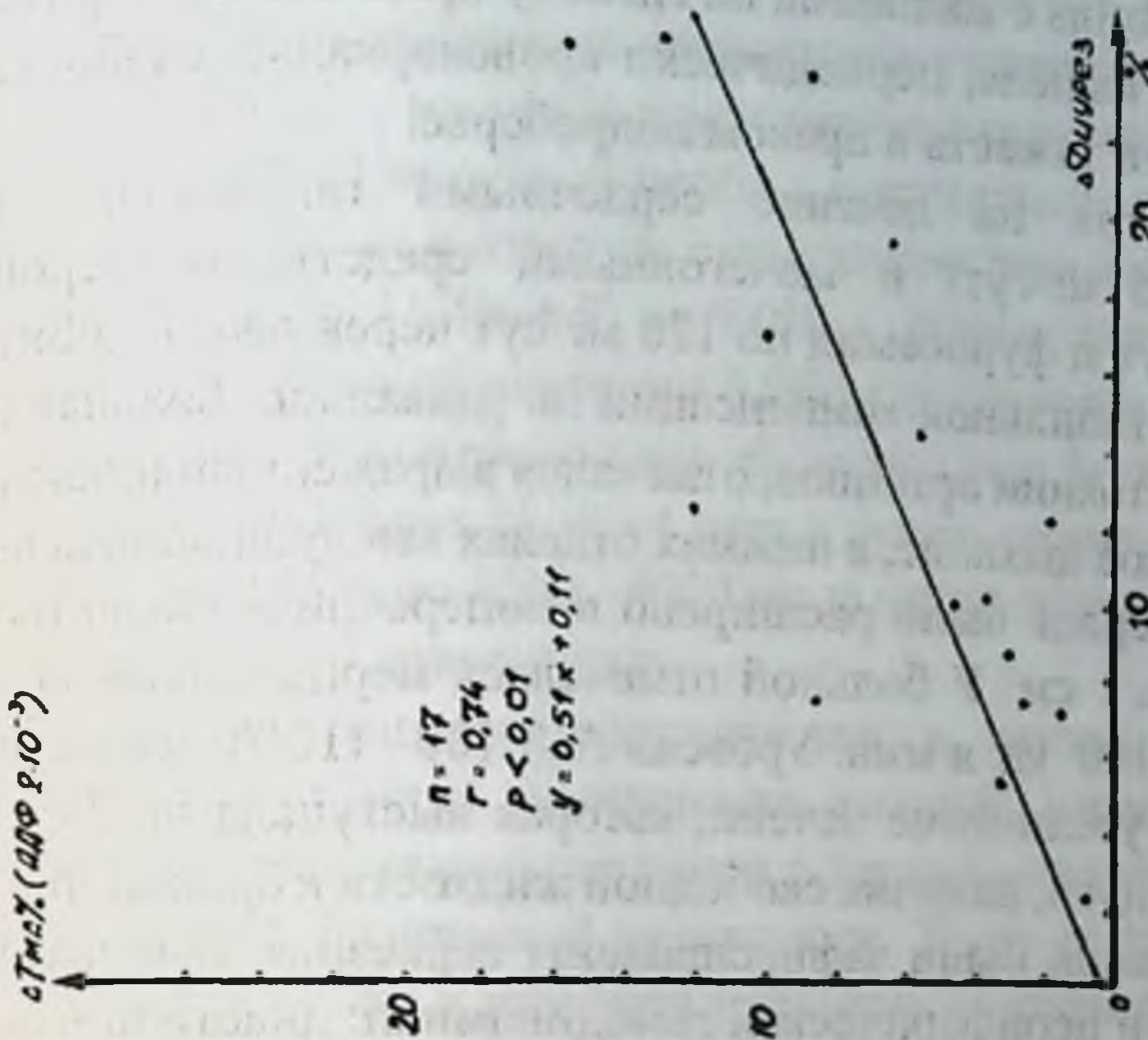


Рис. 25. Зависимость между диурезом и изменением агрегационной способности тромбоцитов при курсовом лечении каптоприлом

Поступила с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, кашель, периодически кровохарканье, слабость, сердцебиение и тяжесть в правом подреберье.

Несмотря на лечение сердечными гликозидами (дигоксин 0,375 мг/сут) и мочегонными средствами (верошпирон 250 мг/сут и фуросемид по 120 мг/сут через день), добиться состояния стабильной компенсации не удавалось. Больная находилась в состоянии ортопноэ, отмечался выраженный цианоз. В легких жесткое дыхание, в нижних отделах выслушивались влажные хрипы. Сердце было расширено в поперечнике влево на 3 см и вправо на 1 см. У больной отмечалась мерцательная аритмия с ЧСС 96–100 уд. в мин. Уровень А/Д 100–110/70 мм рт.ст. Определялось увеличение печени, которая выступала на 7 см из-под реберной дуги, наличие свободной жидкости в брюшной полости.

У больной были зафиксированы серьезные нарушения центральной и периферической гемодинамики: диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА) – 38 мм рт.ст., сердечный индекс (СИ) – 27 л/мин/м²; периферический венозный тонус (ВТ) и регионарное сосудистое сопротивление (РСС) повышены до 27,6 мм рт.ст./мл/100 г ткани и 51,9 мм рт.ст./мл/100 г ткани/мин, соответственно. Периферическая вазоконстрикция сопровождалась снижением PO_2 предплечья до 38,7 мм рт.ст., увеличением времени доставки кислорода от легких к периферии (L_1) до 24 сек. и ухудшением утилизации кислорода тканями (V_1) до 14,1 мм рт.ст./сек. Параллельно была значительно повышена агрегационная способность тромбоцитов: T_1 до 73,3%, T_2 до 80,1% и сильно снижен прирост агрегации на стимуляцию в 100 раз большей концентрацией АДФ до 9,3%.

Учитывая малую эффективность лечения и большую задержку жидкости было решено добавить к лечению препарат, обладающий вазодилатирующей активностью: блокатор ангиотензин-превращающего фермента – каптоприл.

При острой пробе с препаратом (25 мг) отмечена его хорошая переносимость. Объективно снизилось ДДЛА до 31,6 мм рт.ст.,

возрос до 2,32 л/мин/м² СИ, в результате снижения на 22,1% ВТ и на 41% РСС и, следовательно, пред- и посленагрузки. Снижение тонуса периферических сосудов приводило к увеличению PO_2 на 39,9%, укорочению L_1 на 16,7% и ускорению утилизации кислорода (V_1) на 14,9%. При острой пробе с каптоприлом снижалась агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию разными концентрациями АДФ: T_1 на 18,1% и T_2 на 9,0%, а прирост агрегации на стимуляцию большей концентрации АДФ увеличивался до 21,5%.

Учитывая хорошую переносимость, каптоприл был назначен на курсовой прием в дозе 25 мг×4 раза в сутки, однако в связи с чрезмерным диурезом до 3500–4000 мл за сутки дозировка была уменьшена до 12,5×3 раза в сутки.

Применение каптоприла сопровождалось явным клиническим улучшением в виде уменьшения одышки, сердцебиения, исчезновения кашля, влажных хрипов в легких, сокращения печени, возрастания физической активности. Были отменены верошпирон и фуросемид и назначен триампур композитум в дозе 2 таблетки в сутки.

Через 15 дней приема каптоприла ДДЛА снизилось до 19,6 мм рт.ст. СИ возрос до 2,9 л/мин/м², ВТ снизился до 16,6 мм рт.ст./мл/100 г ткани, РСС до 31,2 мм рт.ст. – мл/100 г ткани/мин. В результате значительно улучшилась центральная и периферическая гемодинамика, ускорилась доставка кислорода на периферию с 24 до 9 сек., улучшилась утилизация кислорода (V_1) до 20,4 мм рт.ст./сек. и его напряжение в периферических тканях до 56 мм рт.ст. Несмотря на увеличение диуреза, при применении каптоприла и в результате уменьшения декомпенсации снижалась агрегация тромбоцитов до 60 (T_1), 70,1 (T_2) и оставался существенно повышенным прирост агрегации в ответ на большую стимуляцию АДФ до 15,7%.

Этот пример показывает, что адекватное применение вазодилататоров сопровождается не только улучшением центральной и периферической гемодинамики, но и микроциркуляции, кислородного режима тканей и агрегационной способности тромбоцитов.

Оценка воздействия препаратов на его «дистальное» по местоположению, но очень важное по значению звено сердечно-сосудистой системы у больных с сердечной недостаточностью имеет большое значение для контроля правильности проводимого лечения.

2.2.6. Сравнительная характеристика действия дигоксина лазикса, пратсиола, каптоприла и нифедипина на агрегацию тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью

В этом разделе суммированы полученные данные о воздействии изучавшихся лекарственных средств на агрегационную способность тромбоцитов при острых фармакологических пробах.

Как видно из рис. 26 и 27, все три сосудорасширяющих агента обладают антиагрегационным действием. Максимальным и очень значительным было это влияние у нифедипина. Снижение агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ под влиянием пратсиола и каптоприла было примерно одинаковым.

У дигоксина и лазикса отмечается двухфазное действие: на первом этапе значительная дезагрегация, а затем усиление агрегации в сравнении с исходными данными, а дигоксин даже при уменьшении его концентрации в крови не вызывал усиления агрегации по сравнению с исходными величинами.

При курсовом приеме каптоприла препарат вызывал увеличение диуреза и, так же как лазикс, прирост агрегации, хотя и не вызывал усиления агрегации больше исходной.

Более чувствительным показателем влияния препаратов на агрегационную активность тромбоцитов оказался процент прироста в ответ на большую стимуляцию АДФ.

Как видно из рис. 28, лишь нифедипин и каптоприл приводили к достоверному возрастанию прироста агрегации. Дигоксин, лазикс и пратсиол достоверно не меняли этот показатель.

Таким образом, из изучавшихся препаратов лазикс оказался единственным средством, стимулирующим агрегацию, причем индукция агрегации была прямо связана с величиной диуреза.

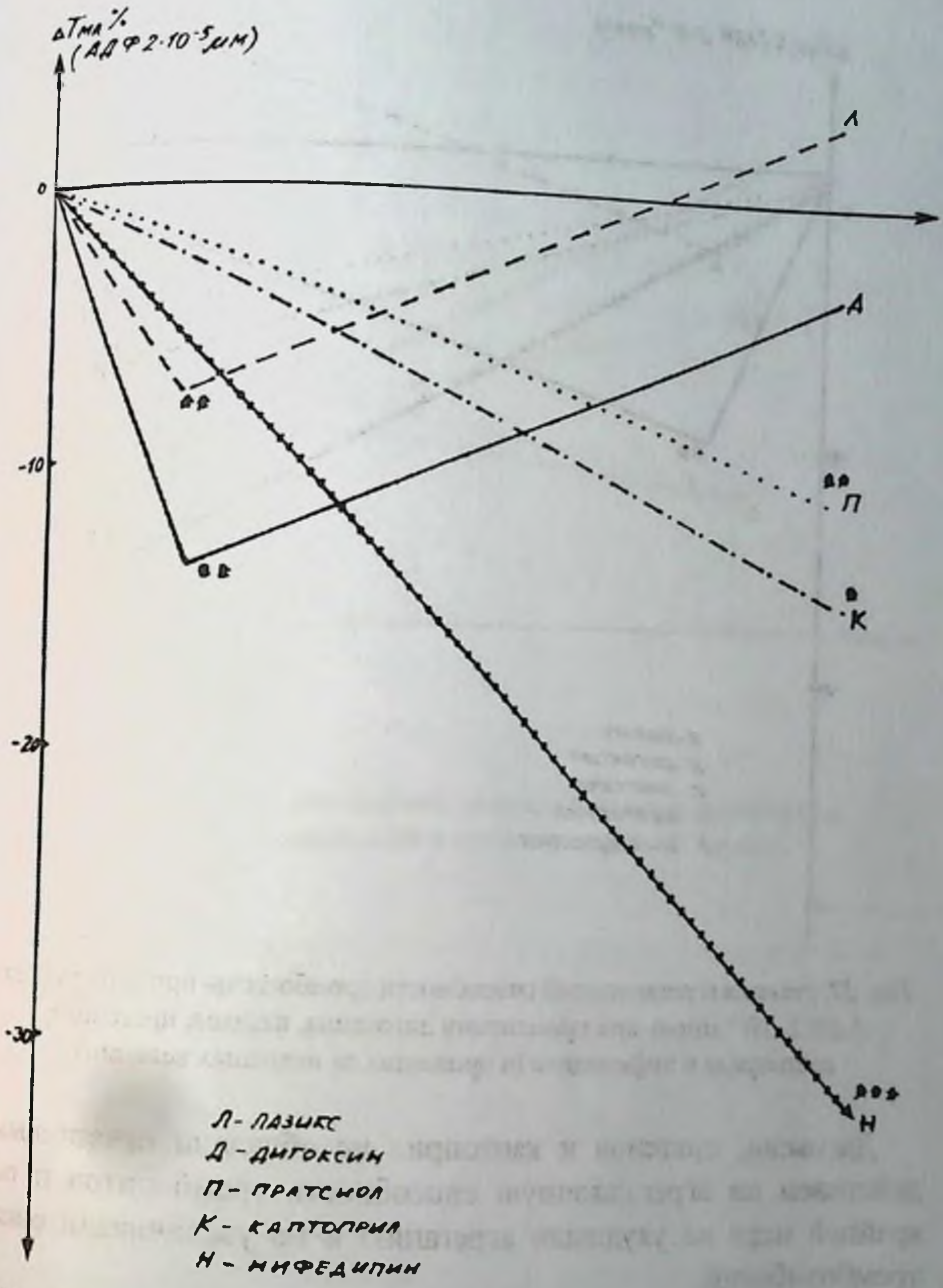


Рис. 26. Реакция агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ $2 \cdot 10^{-5}$ ммоль на применение дигоксина, лазикса, пратсиола, каптоприла, нифедипина (в процентах от исходных величин)

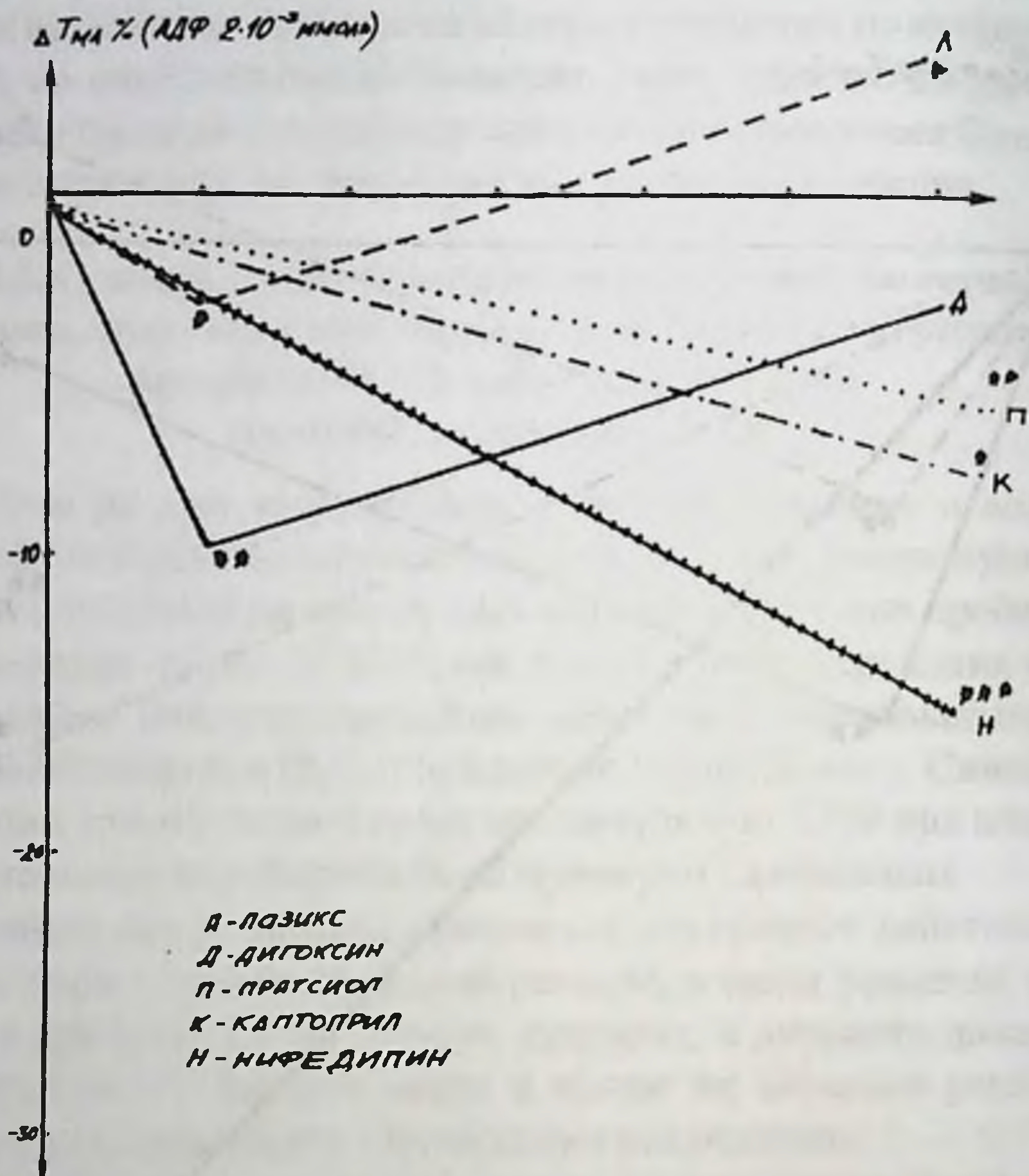


Рис. 27. Реакция агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ $2 \cdot 10^{-3}$ ммоль при применении дигоксина, лазикса, пратсиола, каптоприла и нифедипина (в процентах от исходных величин)

Дигоксин, пратсиол и каптоприл не обладали отчетливым действием на агрегационную способность тромбоцитов и по крайней мере не ухудшали агрегацию и не увеличивали риск тромбоэмболий.

Нифедипин – это сильный антиагрегант, что в дополнении к способности выраженной артериолодилатации и улучшения микроциркуляции, положительно характеризует этот препарат.

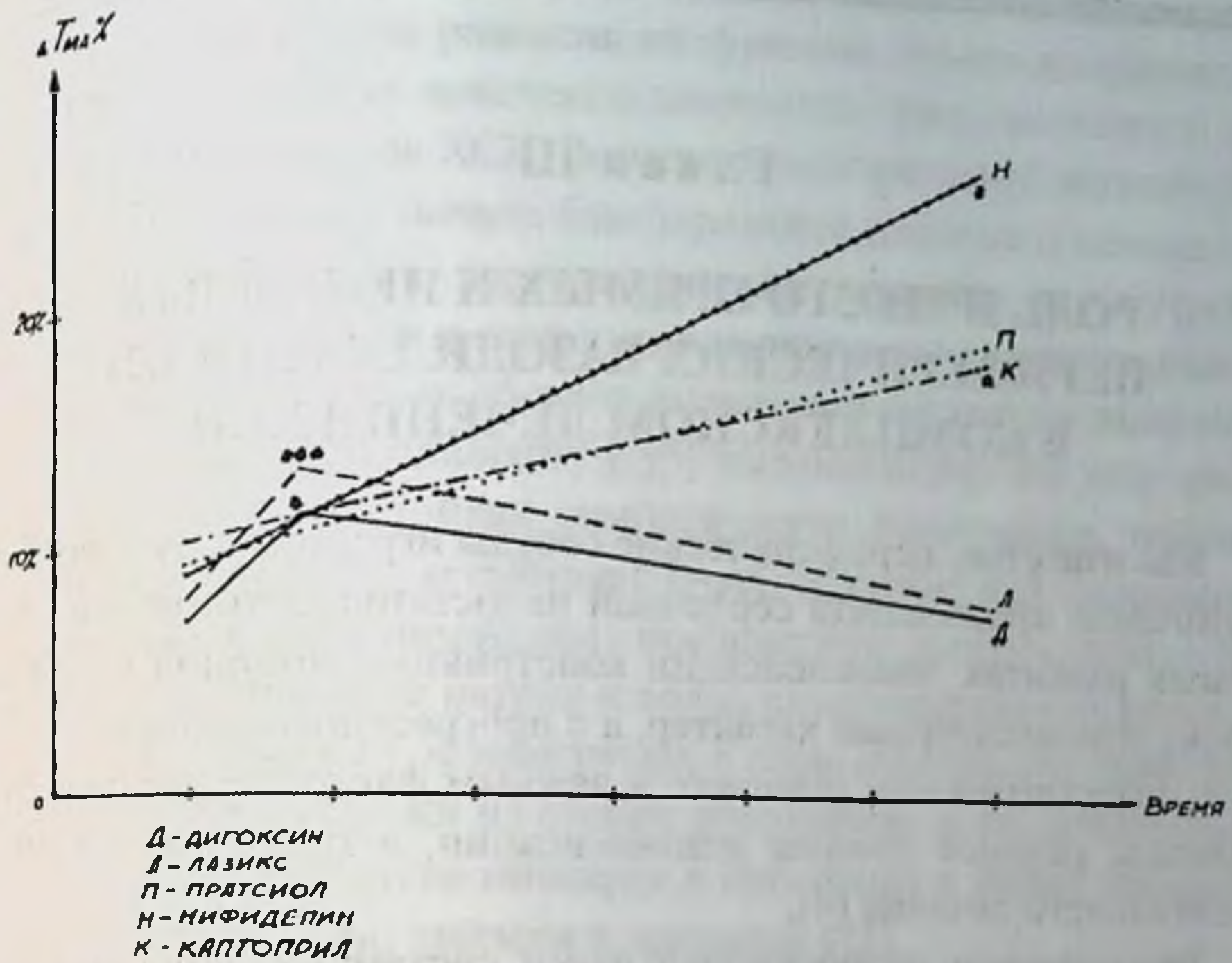


Рис. 28. Изменение степени прироста агрегации тромбоцитов на стимуляцию АДФ в концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ ммоль.

Глава III

РОЛЬ И МЕСТО ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХСН

Как известно, периферические сосуды играют важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности: на ранних этапах развития декомпенсации констрикция артериол и венул носит компенсаторный характер, а с прогрессированием сердечной недостаточности становится важным фактором, поддерживающим упорное течение декомпенсации, и требующим самостоятельного лечения [4].

Важнейшими нейрогуморальными системами, поддерживающими существенный вазоспазм, являются описываемые ниже.

3.1. Симпатико-адреналовая система (САС)

Симпатическая нервная система при ХСН

1. Активность ее увеличена при ХСН: экскреция норадреналина увеличивается прогрессивно с увеличением тяжести ХСН и параллельно повышению концентрации норадреналина в плазме; это коррелирует со степенью дисфункции левого желудочка. Уровни других катехоламинов, в частности адреналина, обычно не повышены. Симпатическая активность не повышается одновременно во всех органах: на сердце и почки приходится приблизительно 60% от всего уровня норадреналина организма при ХСН; раньше всего уровни норадреналина повышаются в сердце, затем значительно позже в почках и скелетных мышцах [1].

Повышенная симпатическая активность в миокарде отмечается в ранней стадии развития дисфункции левого желудочка – даже до увеличения конечного диастолического давления и до появления симптомов ХСН. Значение симпатической активности при ХСН: с самого начала благоприятное влияние – повышает сердечный выброс и перераспределяет кровоток от внутренних органов к сердцу и скелетным мышцам; из-за возникающей констрикции почечных сосудов вызывает в организме задержку натрия и воды, что приводит к улучшению перфузии жизненно важных органов. Стойкая симпатическая стимуляция, наблюдающаяся при ХСН, активизирует РААС и другие нейрогормоны, что вызывает неблагоприятные последствия: прогрессирующую задержку в организме натрия и воды, вазоконстрикцию, отеки и увеличение пред- и посленагрузки; в свою очередь это приводит к увеличению нагрузки на стенку желудочков, а, следовательно, к большей потребности миокарда в кислороде и может предрасполагать к развитию ишемии в миокарде [71].

Избыточная симпатическая активность может также предрасполагать к развитию желудочковых аритмий. Норадреналин влияет непосредственно на кардиомиоциты, на гипертрофию миокарда, в конечном счете на апоптоз и некроз миоцитов. Аутокринные и паракринные влияния на кардиальные миоциты приводят к гипертрофии сердца, но с потерей функциональных миоцитов. Миокард больных с ХСН, по-видимому, не только реагирует на инотропные стимулы, но также на ряд препаратов, возможно, из-за наличия ненормальных миоцитов, которые не способны сокращаться как взрослые миоциты. Специфический молекулярный дефект, который вызывает резистентность к катехоламинам, неизвестен [54].

Снижение реакции на катехоламины при ХСН относительно избирательно выражено в миокарде. В то же время не отмечается истощения катехоламинов в почках или почечных сосудах. Однако увеличенная периферическая симпатическая активность

приводит к избыточной вазоконстрикции с повышением посленагрузки на левый желудочек. В исследованиях V-HeFTII в обеих группах больных с ХСН, получавших лечение эналаприлом или гидралазином в комбинации с изосорбида динитратом, наблюдалось увеличение уровней норадреналина, несмотря на повышение фракции выброса (ФВ) под влиянием проведенной терапии. Повышение уровней норадреналина не коррелировало с изменениями ФВ ЛЖ, что указывало на отсутствие связи прогрессирования дисфункции ЛЖ с нейрогуморальными изменениями [12].

Прогностическое значение повышенной симпатической активности: высокий уровень норадреналина в плазме является предиктором тяжести ХСН и исходов заболевания, в частности, в отношении смерти, тогда как измерение только дисфункции миокарда и переносимости физической нагрузки являются недостаточными для количественной оценки тяжести заболевания [98].

Терапевтическое использование обнаруженного значения повышенной симпатической активности в прогнозе ХСН: в данном случае речь идет об использовании β -адреноблокаторов.

β -адреноблокаторы

Применение β -адреноблокаторов (ВВ) при ХСН долгое время считалось противопоказанным из-за их отрицательного инотропного влияния. Полагали, что эти препараты способны ухудшить клинические признаки заболевания [29].

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (CIBISII, MERIT-HF) убедительно доказали, что β -адреноблокаторы увеличивают выживаемость, снижают число госпитализаций, улучшают функциональный класс ХСН и качество жизни при добавлении к стандартной терапии (диуретики, дигоксин и ингибиторы АПФ) у пациентов со стабильной, легкой и умеренной ХСН, а также у больных с тяжелой ХСН. На сегодняшний день является общепризнанным тот факт, что ИАПФ и β -адреноблокаторы в силу своего механизма действия дополня-

ют эффекты друг друга, и терапия этими лекарственными препаратами должна начинаться как можно более раньше у больных с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка. Дополняя положительный эффект ИАПФ, β -адреноблокаторы оказывают гораздо более выраженное влияние на ремодулирование ЛЖ и ФВ ЛЖ. β -адреноблокаторы обладают также антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти (наибольшие доказательства получены на фоне применения бисопролола), и их применение быстро приводит к снижению смертности больных ХСН по любой причине [47].

Основные благоприятные эффекты β -адреноблокаторов при сердечной недостаточности:

1. Гемодинамические эффекты – в первую очередь снижение ЧСС; увеличение фракции выброса ЛЖ, снижение давления заклинивания легочной артерии, удлинение диастолы. Вместе с тем, положительные гемодинамические эффекты препаратов не обязательно приводят к улучшению прогноза жизни;

2. Улучшение общего состояния больных по оценке у них функционального класса СН в связи с увеличением у них физических нагрузок.

3. Снижение симпатического тонуса в сердце, снижение уровня норадреналина в плазме крови. Повышение работоспособности левого желудочка, что приводит к улучшению кровоснабжения скелетной мускулатуры при физических тренировках в комплексе реабилитационных мероприятий больных с сердечной недостаточностью.

4. Метаболические эффекты – несмотря на увеличение работоспособности левого желудочка, потребление кислорода остается неизменным.

5. Антиаритмический эффект – была обнаружена способность ВВ с высокой липофильностью попадать в головной мозг и поддерживать вследствие этого высокий вагусный тонус во время стресса. Такое свойство присуще пропранололу, метапроло-

лу, тимололу, наряду с их прямым антиишемическим эффектом. Карведилол у больных с СН независимо от ее этиологии оказывал антиаритмический эффект и при этом улучшал функцию левого желудочка [34].

Показания к применению:

1. Практически всем больным со стабильной, легкой и умеренной ХСН II – IIIФК при отсутствии противопоказаний; пациентам с тяжелой ХСН – IVФК назначение β -адреноблокаторов целесообразно проводить под контролем врача-кардиолога

2. β -адреноблокаторы являются препаратами 1-й линии лечения (наряду с ингибиторами АПФ (эналаприл, Карлон)) у пациентов со стабильной ХСН – II-IIIФК; рекомендовано как можно раннее начало терапии.

Противопоказания:

1. Бронхиальная астма;

2. Симптомная брадикардия (<50 уд.);

3. Симптомная гипотония (<85 мм рт.ст.);

4. Атриовентрикулярная блокада II и более степени;

5. Тяжелый облитерирующий эндартериит.

С осторожностью под контролем специалиста-кардиолога:

1. Тяжелая ХСН (IV ФК);

2. Ухудшение симптомов ХСН в настоящее время, или в течение 4-х предыдущих недель (например, госпитализация по поводу нарастания симптомов ХСН);

3. Нарушение проводимости или наличие брадикардии <60 уд. в мин.;

4. Гипотония (бессимптомная) низкое АД (систолическое АД <90 мм рт.ст.).

5. Наличие симптомов декомпенсации: сохранение признаков застоя жидкости, повышение давления в яремной вене, асцита, периферических отеков – в этих случаях назначение β -адреноблокаторов не рекомендовано. Однако, если они были назначены ранее, можно продолжить прием, при необходимости

в меньшей дозе. При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена β -адреноблокаторов в стационаре и по мере стабилизации состояния назначение их перед выпиской из стационара [67].

Препараты и дозировки

	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день
Карведилол	3,125 мг дважды в день	25–50 мг дважды в день
Метопролола сукцинат	12,5–25 мг один раз в день	200 мг один раз в день
Небиволол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день

Комбинации с лекарственными препаратами, требующими особой осторожности: а) верапамил/дилтиазем (прием этих препаратов должен быть прекращен); б) дигоксин, амиодарон [24].

Когда можно начинать терапию бета-адреноблокаторами: Перед началом терапии бета-адреноблокатором пациент должен находиться на терапии иАПФ (эналаприл, Карлон) (практически во всех случаях) и мочегонными препаратами. Дозы ингибиторов АПФ (эналаприл, Карлон) не должны быть максимальными, что облегчит последующую титрацию β -адреноблокаторов.

Начинать необходимо с низких доз.

Титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем раз в две недели.

Всегда стремиться к достижению целевой дозы.

Назначение самых малых доз бета-адреноблокаторов всегда лучше, нежели *отсутствие бета-адреноблокаторов вообще*.

Необходимо постоянно контролировать ЧСС, АД, клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости и массу тела). При нарастании признаков застоя жидкости необходимо

увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу бета-адреноблокатора [83].

Примечания: бета-адреноблокаторы не следует отменять внезапно, без крайней на то необходимости (есть риск развития синдрома «рикошета», усиления ишемии/развития инфаркта миокарда, аритмии) – в этой связи консультацию специалиста следует провести до прекращения лечения.

3.2. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)

Состояние РААС при ХСН

Активация РААС в крови у больных с ХСН очень изменчива, что можно объяснить отрицательной обратной связью контроля РААС при изменении объема крови и АД. Она обычно возрастает в ранней фазе и нормализуется при более поздних стадиях ХСН, а также повышается у больных без лечения в случаях тяжелой ХСН. Активность РААС у конкретного больного зависит от фазы задержки жидкости – при задержке натрия и воды она выше, чем у тех, у кого достигнуто новое стационарное состояние водно-солевого обмена. Начальное благоприятное влияние активации РААС на больных с ХСН (поддержание скорости клубочковой фильтрации и АД) может смениться неблагоприятным эффектом при избыточной и длительной активации РААС из-за ухудшения условий нагрузки на сердце. Это обусловлено тем, что РААС одновременно вызывает в почках констрикцию афферентных и эфферентных артериол, что, в конечном итоге, приводит к снижению клубочковой фильтрации. В миокарде активность РААС, а также местнообразующийся ангиотензин II влияют на миоциты и фибробласты, что приводит к гипертрофии миоцитов, развитию их некроза/апоптоза и к увеличению содержания коллагена в миокарде. В дополнение к

этому происходит мобилизация кальция из межклеточных мест его хранения [47].

Ангиотензин II активирует через свои рецепторы типа A1 немедленную, раннюю реакцию гена, играющего важную роль в гипертрофии миокарда. Ангиотензин II также несет прямую ответственность за развитие таких изменений, которые приводят к увеличению проницаемости коронарных артерий. Это облегчает диффузию факторов роста в межклеточное пространство в миокарде. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, что не только нарушает гемодинамику, но и стимулирует синтез коллагена фибробластами миокарда [95].

Все эти неблагоприятные эффекты РААС могут иметь значение для прогрессирования ремодулирования желудочков сердца и ухудшения сердечной недостаточности.

У здоровых людей РААС не активирована и не играет значительной физиологической роли. Она активируется при низком объеме сердечного выброса и задержке натрия, а также у больных с гипертонией и ХСН. При этом РААС сужает сосуды, задерживает натрий и воду и оказывает другие эффекты [60].

Ингибиторы АПФ

Два крупных рандомизированных исследования (CONSENSUS и SOLVD – Лечебная ветвь), так же как метаанализ менее крупных исследований убедительно доказали, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, снижают количество госпитализаций, улучшают ФК и качество жизни пациентов ХСН независимо от тяжести клинических проявлений заболевания. Результаты трех других крупных рандомизированных исследований (SAVE, AIRE, TRACE) продемонстрировали дополнительную эффективность иАПФ и снижение смертности у больных с наличием систолической дисфункции ЛЖ и симптомами ХСН после перенесенного острого инфаркта миокарда. В свою очередь, исследование ATLAS показало, что лечение больных высо-

кими дозами ИАПФ имеет преимущество перед терапией низкими дозами и снижает риск смерти/ госпитализации при длительном применении у пациентов с ХСН. Кроме того, в клиническом испытании SOLVD было показано, что ингибиторы АПФ могут отсрочить или предотвратить развитие симптомов ХСН у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ [35].

Практические рекомендации по применению ИАПФ (эналаприл, Карлон) у пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка

Показания к применению:

- всем больным ХСН;
- ИАПФ (эналаприл, Карлон) являются препаратами 1-й линии лечения (наряду с β -АБ) у пациентов с ХСН II–IV ФК; рекомендовано как можно более раннее начало терапии от момента манифестации заболевания;
- показаны больным I ФК ХСН и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ.

Противопоказания:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- сухой кашель;
- ранее выявленный двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность.

С осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- значимая гиперкалиемия (калий $> 5,0$ ммоль / л);
- значимые нарушения функции почек (уровень креатинина > 221 мкмоль/л или $> 2,5$ мг/дл);
- симптоматическая или выраженная бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД < 85 мм рт.ст.);

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- калийсберегающие диуретики;
- антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон);

- терапия АРА (лозартан, Лоркар);
- НПВС.

Алгоритм назначения:

- начало терапии иАПФ (эналаприл, Карлон) рекомендовано при уровне систолического АД не менее 85 мм рт.ст.;

- начинать с низких доз, в случае склонности больного к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в 2 раза от приведенной выше;

- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 недели;

- всегда стремиться к достижению целевой дозы (см. выше), или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;

- назначение даже минимальных доз ингибиторов АПФ (эналаприл, Карлон) всегда лучше, чем их отсутствие;

- контроль уровня АД и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, К⁺) через 1–2 недели после начала и через 1–2 недели после окончательного титрования дозы;

- при исходно сниженной СКФ менее 60 мл/час и у пожилых пациентов доза иАПФ (эналаприл, Карлон) может быть снижена относительно максимально рекомендованной;

- необходимо информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, возможных побочных эффектах, что может повысить приверженность больного к проводимой терапии [40].

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония:

- обычно не требует изменений в терапии.

Симптоматическая гипотония:

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость в применении нитратов и других вазодилататоров; сместить прием иАПФ (эналаприл, Карлон) на вечерние часы;

- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;

- если и эти меры не решают проблемы – обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Кашель:

- Кашель может быть не только побочным эффектом применения ингибиторов АПФ (эналаприл, Карлон), но и является симптомом ХСН, может быть связан с курением, другими заболеваниями легких, в том числе раком легких;

- Кашель также является симптомом отека легких (особенно впервые возникший, усиливающийся за достаточно короткий промежуток времени);

- Если вы уверены, что кашель связан именно с назначением ингибитора АПФ (эналаприл, Карлон) (кашель прекращается при отмене иАПФ (эналаприл, Карлон) и возвращается вновь при возобновлении терапии), необходимо оценить его интенсивность. При редком кашле терапия может быть продолжена. В остальных случаях ингибитор АПФ (эналаприл, Карлон) должен быть заменен на БРА (лозартан, Лоркар).

Ухудшение функции почек:

- После начала терапии иАПФ (эналаприл, Карлон) возможно повышение уровня мочевины, креатинина и K^+ крови, однако, если эти изменения не значимые и бессимптомные нет необходимости вносить изменения в терапию.

- После начала терапии иАПФ (эналаприл, Карлон) допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 226 мкмоль/л (3,0 мг/дЛ).

- Также допустимо увеличение калия до уровня $\leq 5,5$ ммоль/л.

- Если после начала терапии иАПФ (эналаприл, Карлон) наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови: необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВС), K^+ задерживающие диуретики (триамтерен, амилорид); перевести пациента на прием ингибитора АПФ (эналаприл, Карлон) с двойным путем выведения (печень – почки) – фозиноприл,

спираприл, рамиприл; уменьшить дозу иАПФ в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов МКР (консультация специалиста-кардиолога);

- Повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1–2 недель.

- При увеличении концентрации калия $> 5,5$ ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ), следует прекратить прием иАПФ и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

- Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации [85].

Прямые вазодилататоры

1) Прямое воздействие на гладкую мускулатуру сосудов (нитроглицерин и пролонгированные нитраты, нитропруссид натрия, молсидомин, апрессин, нифедипин, амлодипин (короним) и др.). Вазодилататоры этой группы наиболее хорошо изучены, однако в настоящее время не могут считаться оптимальным средством лечения, так как не влияют на причины развития вазоконстрикции, более того, за счет системной вазодилатации активируют выработку гормонов, обладающих вазоконстрикторным действием;

2) Вторым направлением вазодилататорной терапии является блокада нейрогуморальных систем, повышающих тонус периферических сосудов. С этой целью могут быть использованы блокаторы норадреналина или α -адреноблокаторы, как тотальные (фентоламин), так и селективный постсинаптический (праозин гидрохлорид, урапидил), а также не прямые вазодилататоры, такие как β -адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол) и ингибиторы фактора конвертирующего ангиотензин (ИФКА) – (каптоприл, эналаприл, Карлон, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и т.д.) [32].

Каптоприл

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы было обнаружено в большом количестве клинических и экспериментальных исследований у больных с хронической недостаточностью кровообращения. Из вырабатывающегося в печени ангиотензина под влиянием ренина образуется гемодинамически и клинически неактивный декапептид ангиотензин I, который после отщепления двух аминокислот под действием ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), вырабатывающегося преимущественно в легких, переходит в ангиотензин II, стимулирующий выработку альдостерона корой надпочечников. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, повышающим артериальное давление и венозный возврат. Ангиотензин II уменьшает почечный кровоток и вызывает задержку натрия и воды в организме, стимулирует выработку АДГ и, по мнению ряда исследований, оказывает некоторое положительное инотропное действие. Исходя из сказанного, очевидна целесообразность блокирования действия ангиотензин II у больных с тяжелой хронической недостаточностью кровообращения, особенно при повышении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16].

Кроме того, ангиотензинпревращающий фактор является ферментом-кининазой II, инактивирующей брадикинин и разрушающий его до неактивных пептидов.

Брадикинин – биологически активное вещество, периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозное коллено сосудистого русла. Также брадикинин обладает способностью расширять почечные сосуды, увеличивать почечный кровоток, вызывать его перераспределение и возрастание диуреза и натрийуреза. Блокада АПФ может замедлять разрушение в организме брадикинина, а значит, потенцировать положительное влияние последнего на гемодинамику больных с хронической недостаточностью кровообращения [36].

Среди средств, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наибольший интерес для клиницистов представляет специфический блокатор АПФ-каптоприл. При использовании в адекватных для каждого конкретного случая дозах каптоприл за счет артериолодилатации на 30–40% снижает ОПСС, на 20–30% – АД, и вследствие уменьшения посленагрузки на 15–30% увеличивает сердечный выброс. Собственно сократимость миокарда под влиянием каптоприла может несколько снижаться. Уменьшение венозного возврата, ДПП и ДЗЛА обычно более выражено, чем увеличение сердечного выброса, хотя, как известно, АП оказывает более слабое констрикторное действие на венозную часть сосудистого русла. Каптоприл существенно улучшает почечную гемодинамику, вызывая увеличение плазмо- и кровотока. За счет улучшения почечной гемодинамики, а также блокады синтеза альдостерона каптоприл увеличивает диурез и натрийурез. Подобное действие выгодно отличает каптоприл от вазодилататоров прямого действия. Как правило, вызывающих задержку жидкости в организме [69].

В ряде исследований было отмечено, что венодилатирующее действие каптоприла аналогично таковому простагландинов группы E и простаглицлина, которые, кроме того, существенно увеличивают почечный кровоток. Было обнаружено, что блокада синтеза простагландинов индометацином может снижать гемодинамическую эффективность каптоприла [27].

Каптоприл выпускается в виде таблеток по 25–50–100 мг. Действие каптоприла после разовой дозы проявляется через 30 минут, достигает максимума через 2–4 часа и продолжается не менее 5 часов.

Подобные фармакодинамические параметры позволяют при 4-разовом за сутки назначении препарата длительно поддерживать стабильную концентрацию его в крови, а значит, клинический и гемодинамический эффекты, т.е. обеспечивают возмож-

ность применять каптоприл при длительном лечении хронической недостаточности кровообращения.

Каптоприл в настоящее время используют и внутривенно. При введении 25 мг внутривенно максимальный гемодинамический эффект препарата наблюдался при концентрации его в крови 100–150 нг/мл, что значительно выше концентрации каптоприла после приема его внутрь.

Использование другого ингибитора ангиотензин превращающего фермента эналаприла в/в приводит к полной блокаде А/Д, что выражается в увеличении активности ренина плазмы на 300% через 15 мин. после введения и снижения альдостерона в плазме. Снижение ангиотензина II приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления, среднего А/Д, давления правого предсердия и легочной артерии, увеличению систолического индекса. К концу 90-й минуты отмечается ослабление этих гемодинамических реакций. Введение дополнительной дозы эналаприна не приводит к существенным изменениям активности ренина плазмы, уровней альдостерона и ангиотензина II в плазме, что отражает полное подавление ангиотензин превращающего фермента введением первой дозы. Пероральные дозы эналаприла составляют 10 или 20 мг/сут. За 1 или 2 приема [19].

Необходимо отметить, что два этих препарата играют большую роль в улучшении почечной гемодинамики, увеличении диуреза и реализации положительного клинического эффекта у больных с выраженной застойной сердечной недостаточностью.

При длительном применении каптоприла и эналаприла наблюдается сходное по степени снижение системного А/Д, однако гипотензивный эффект эналаприла был более длительным и достигает пиковых значений в период между приемом очередной дозы, что приводит к ухудшению функции почек и проявляется снижением клиренса креатинина, значительной задержкой калия и нарушением мозгового кровообращения. В результате этого лечение эналаприлом может сопровождаться состоянием синко-

пе или близким к нему. При длительной терапии каптоприлом и эналаприлом увеличивается риск побочных эффектов. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при использовании таких препаратов у больных с хронической сердечной недостаточностью в течение длительного периода [62].

На собственном примере авторы пришли к выводу, что из наиболее часто применяемых вазодилататоров для длительного лечения может быть рекомендован ингибитор АПФ-каптоприл.

Учитывая неоднозначность кардиогемодинамических эффектов периферических вазодилататоров необходимо дифференцировать их назначение, основанное на глубоком анализе особенностей клинической картины болезни, состояния гемодинамики и функции сердца, с одной стороны, а с другой стороны, на хорошем знании особенностей клинических и кардиогемодинамических эффектов применяемых периферических вазодилататоров [13].

Некоторые иАПФ при ХСН

Ингибитор АПФ	Начальная доза	Целевая доза
Зофеноприл (ХСН после ОИМ)	По 7,5 мг × 2 раза в день	По 30 мг × 2 раза в день
Каптоприл	По 6,25 мг × 3 раза в день	По 50 мг × 3 раза в день
Эналаприл	По 2,5 мг × 2 раза в день	По 10–20 мг × 2 раза в день
Лизиноприл	2,5–5 мг однократно	20–35 мг однократно
Рамиприл	2,5 мг однократно	По 5 мг × 2 раза в день, либо 10 мг однократно
Периндоприл	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Трандолаприл	0,5 мг однократно	4 мг однократно

Простациклин

3) Третьим направлением сосудорасширяющей терапии является использование вазодилатирующих биологически активных веществ, синтез которых в организме при хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН) подавлен (простациклин, простагландины серии E). Простациклин относится к группе простагландинов – липидных соединений с уникальной структурой. Он является основным производным арахидоновой кислоты, который синтезируется в стенках крупных сосудов. Главным образом в интимае и в наименьшей степени в адвентиции. Из большого числа простагландинов для лечения больных с ХСН представляет интерес эпопростенол. Эпопростенол является простагландином I₂ – PGI₂ (простациклин). Он обладает свойствами дилататора системных и легочных сосудов благодаря действию на цАМФ, что характерно для ряда вазодилататоров, обладающих положительным инотропным эффектом (добутамин; ингибиторы фосфодиэстеразы амринон, милринон, эноксимон). Однако, в отличие от этих препаратов, эпопростенол в основном действует путем увеличения внутриклеточного содержания цАМФ в сосудах, что приводит к вазодилатации. Эффекты коротких курсов в/в введения эпопростенола у больных с ХСН продолжают изучаться и являются следующими: короткий период полувыведения; относительно удовлетворительная переносимость по сравнению с нитропруссидом натрия; меньшая степень толерантности по сравнению с нитратами; антиагрегантное действие, что может тормозить развитие тромбоза в мелких сосудах, в частности у больных с легочной гипертензией [95].

Нитросорбид

Нитросорбид (изосорбид динитрат) стал применяться в комплексном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения с начала 70-х годов. Однако препарат применялся в маленьких дозах (5–10 мг на прием) и не оказывал значительного эффекта в связи с быстрым всасыванием в кровь из желудочно-кишечного тракта и немедленной биотрансформацией в печени. Использование достаточно высоких доз препарата позволяет преодолевать печеночный барьер, в результате чего

препарат оказывает клиническое и гемодинамическое действие. Нитросорбид в дозе 30–40 мг на прием уменьшает венозный возврат крови к сердцу, давление в правом предсердии и давление заполнения левого желудочка. У больных с исходно повышенной преднагрузкой это не сопровождается уменьшением сердечного выброса и приводит к существенному уменьшению перегрузки малого круга и одышки при неизменной ЧСС. В разгрузке малого круга играет положительную роль и прямое действие препарата на сосуды легких. Артериолодилатирующее действие нитросорбида менее выражено, однако приводит к незначительному снижению артериального давления и внутриаортального сопротивления сердечному выбросу (после нагрузки). Нитросорбид уменьшает размеры сердца, потребление миокардом кислорода, увеличивает толерантность к физической нагрузке и влияет на степень митральной регургитации, приводя ее к уменьшению [37].

Препарат и его активные метаболиты прямо действуют на сульфгидрильные рецепторы гладкомышечной мускулатуры, прежде всего венулы, и вызывают системную периферическую вазодилатацию.

Активно действующей дозировкой препарата можно считать 20–40 мг на прием, начало действия на 25–30 минуте, максимум 1–3 часа после приема, предположительность 4–6 часов.

Подобные фармакодинамические параметры позволяют при 6-кратном приеме препарата поддерживать стабильную концентрацию в крови и с успехом использовать его для длительной терапии хронической недостаточности кровообращения [27]. Побочное действие нитросорбида: головные боли, головокружение, тахикардия и приливы. Головная боль имеет сосудистое происхождение и исчезает при длительном назначении препарата. Некоторое повышение ЧСС при разовом приеме больших доз не отмечается при длительном назначении нитросорбида, т.к. барорецепторы перестают реагировать на стабильно сниженный уро-

вень А/Д. Кроме того, длительное снижение растяжения устьев полых вен также может способствовать устранению тахикардии [39].

Нитропруссид натрия

Успешное применение нитропруссида натрия при острой сердечной недостаточности использовалось с начала 70-х годов. В последние же годы как в СНГ, так и зарубежом препарат широко применяется при ХСН, особенно у больных с рефракторной формой сердечной недостаточности. Нитропруссид натрия вводится в/в, капельно 50 мг препарата разводится в 500 мл 5% раствора глюкозы. Введение препарата необходимо начинать медленно, со скоростью 0,5–1,0 мкг/кг/мин. с последующим увеличением скорости на 1,0 мкг/кг/мин. каждые 10 мин. до достижения оптимальной скорости введения, критерием чего является снижение А/Д на 20–30%, либо снижение давления в правом предсердии на 50% от исходного уровня. После этого темп вливания можно оставить прежним. Оптимальная скорость инфузии колеблется от 1,5 до 7,0 мкг/кг/мин. Продолжительность введения препарата 17–52 часа, общая доза введения в среднем 100–600 мг [18].

В процессе введения нитропруссида отмечается значительное улучшение клинического состояния больных. С 15–25-ой минуты после начала введения уменьшалось количество влажных хрипов в легких и одышка, уменьшался цианоз, появлялась гиперемия кожных покровов, больные могли находиться в горизонтальном положении. Всех больных с острой левожелудочковой недостаточностью удалось вывести из этого состояния через 25–35 минут после начала инфузии. Существенным показателем улучшения клинического состояния явилось увеличение суточного диуреза на 12,3%, что, очевидно, обусловлено дилатацией почечного и внутрипочечного кровотока под влиянием Н.Н [40].

Эффекты Н.Н. обусловлены выраженной дилатацией как периферических венул, так и артериол. Венозная вазодилата-

ция приводит к увеличению периферической венозной емкости, уменьшению венозного возврата к сердцу, снижению давления в правом предсердии и сосудах малого круга кровообращения. Эти сдвиги в свою очередь приводят к уменьшению давления заполнения левого желудочка и левого предсердия, что снижает риск развития нарушений ритма, а также позволяет с успехом использовать сердечные гликозиды у больных, рефрактерных к гликозидам, до терапии вазодилататорами [37].

Основными показаниями к назначению Н.Н. является острая левожелудочковая недостаточность, а также тяжелая недостаточность кровообращения II Б-III ст., развившаяся на фоне ишемической болезни сердца, ревматических пороков, а также застойной кардиомиопатии [64].

Необходимо отметить, что у больных с резко выраженным митральным стенозом введение Н.Н. не приводит к значительному улучшению клинического состояния больных, т. к. снижение венозного возврата приводит к уменьшению заполнения и так недостаточно заполняющего вследствие наличия механического препятствия левого желудочка, что ведет к снижению сердечного выброса [109].

Побочные действия Н.Н. наиболее опасным осложнением в терапии этим препаратом является снижение А/Д вплоть до коллапса, что наблюдается у 14% больных. В связи с этим требуется постоянный мониторинг за уровнем А/Д в период инфузии препарата и очень тщательный подбор скорости введения. Также может наблюдаться тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, что связано с системной вазодилатацией. При длительном введении больших доз препарата необходимо помнить о возможности развития интоксикации цианидами, образующимися в результате соединения Н.Н. с сульфгидрильными группами гладкомышечных волокон артериол и венул. К отрицательным свойствам можно отнести также кратковременность действия (30–45) после окончания инфузии [36].

Вазодилататоры непрямого действия

К этой группе препаратов относят ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин (ИФКА); антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА); антагонисты кальция.

Антагонисты кальция оказывают (АК) оказывают расслабляющее действие на гладкие мышцы сосудов благодаря блокаде входа ионов кальция, а также благоприятно действуют на расслабление миокарда в диастолу у больных с нарушением диастолической функции и оказывают антиишемический эффект у больных с ИБС [39].

Коринфар

Вопрос о целесообразности использования антагонистов кальция в лечении тяжелой недостаточности кровообращения до недавнего времени стоял остро, так как эти препараты, благодаря своему механизму действия могут снижать сердечный выброс. Однако в ряде работ последних лет было отмечено, что нифедипин вполне успешно можно использовать в лечении различных форм сердечной недостаточности [3].

Основной действия нифедипина (синонимы коринфар, кордафен) является способность снижать тонус периферических сосудов (артериол) за счет блокады входа кальция в клетки их гладкой мускулатуры. Многими авторами отмечено явное преобладание артериолодилатирующего действия нифедипина над венодилатирующим. Причем часто действие нифедипина на гладкомышечную ткань периферических сосудов превосходило его отрицательное инотропное действие. Кроме того, нифедипин способен непосредственно расширять артериолы малого круга кровообращения, причем даже при первичной легочной гипертензии. Препарат значительно снижает посленагрузку, приводя к опосредованному увеличению сердечного выброса. На преднагрузку влияет слабо- и конечно-диастолическое давление в

левом желудочке почти не снижает. Под действием нифедипина несколько повышается частота сердечных сокращений. Препарат за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления и увеличения сердечного выброса улучшает питание периферических тканей и переносимость физической нагрузки. При использовании в адекватных дозах 10–20 мг на прием препарат оказывает действие, начиная с 20-ой минуты: максимум влияния приходится на период 45–120 минут, а продолжительность действия достигает 6 часов. Снижение АД, как правило бывает незначительным и легко переносится больными. Таким образом нифедипин можно рассматривать как мощный артериодилататор, снижающий посленагрузку и приводящий к росту сердечного выброса. По своему положительному действию при ХСН нифедипин можно сравнить с нитропруссидом натрия, хотя последний превосходит по своему действию нифедипин. Однако его четко выраженное сосудорасширяющее действие наряду со способностью увеличивать сердечный выброс определило его широкое внедрение при недостаточности кровообращения в комбинации с сердечными гликозидами [38].

При хорошей переносимости нифедипин может оказать положительное влияние на больных с сердечной недостаточностью и вторичной легочной гипертонией; снижает сопротивление легочных сосудов, среднее АД, значительно увеличивает сердечный выброс и ЧСС. Однако в суточной дозе 60–200 мг не вызывает существенного снижения АД в правом предсердии, давления заклинивания легочной артерии и давления в легочной артерии. В последние годы привлекают на себя внимание данные о неблагоприятном действии антагонистов кальция первого поколения дигидроперидинового ряда (нифедипин, коринфар) на систолическую функцию левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Механизм неблагоприятного действия антагонистов кальция у больных с сердечной недостаточностью многофакторный: отрицательный инотропный эффект, приводящий к

гемодинамическим нарушениям; активация нейрогуморальных систем, в частности симпатической, ренин-ангиотензиновой и вазопрессина; увеличение объема крови вследствие задержки экскреции воды. Это может стать причиной повышения давления заклинивания легочной артерии, что было показано при длительном приеме нифедипина [24].

В этой связи определенные надежды возлагают на повышение безопасности лечения при применении антагонистов кальция второго поколения, которые в меньшей степени влияют на миокард; на комбинации АК и ИФКА для предотвращения нейрогуморальной активации; на новые АК, обладающие большей селективностью в отношении гладкомышечных клеток – например фелодипина, не свойствен отрицательный инотропный эффект [30].

Амлодипин (Короним)

Относительно новый дигидропиридиновый антагонист кальция, при сравнении с плацебо в течение 4-х месяцев лечения больных с хронической сердечной недостаточностью СН-II-IIIФК привел к повышению переносимости физической нагрузки и к улучшению самочувствия больных наряду со значительным снижением уровня норадреналина в сыворотке крови. У больных с тяжелой СН (III–IV ФК с фракцией выброса левого желудочка менее 30%) длительное, до 33-х месяцев применение амлодипина (Короним) в суточной дозе 5–10 мг в сутки у больных с дилатационной кардиомиопатией привело к положительным результатам (риск смерти и показатель фатальных и нефатальных исходов) [42].

БЛОКАТОРЫ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

α -адреноблокаторы присутствуют во многих органах и тканях, и их стимуляция приводит к самым разнообразным эффектам:

1) через постсинаптические α -адренорецепторы в кровеносных сосудах – сокращение гладкомышечных клеток (вазо-

констрикция); в предстательной железе – сокращение; в кишечнике – релаксация; в сердце – положительный инотропный эффект; в глазах – расширение зрачков и повышение внутриглазного давления; в печени – активация гликогенфосфоорилазы; в ЦНС – ее стимуляция и ингибирование афферентного пути к барорецепторам;

2) через пресинаптические α -рецепторы в симпатической нервной системе – торможение высвобождения норадреналина, вызванного активностью нейронов;

3) через постсинаптические α_1 -адренорецепторы в ЦНС – гипотония, брадикардия, в жировых клетках – торможение липолиза; в островках поджелудочной железы – торможение секреции инсулина; в глазах – повышение внутриглазного давления;

4) Через пресинаптические α_2 -адренорецепторы в норадренергических, холинергических и серотонинергических аксонах – торможение высвобождения соответствующего передатчика; в сплетении Ауэрбаха – торможение перистальтики кишечника.

Известны различные препараты, обладающие свойствами α -адреноблокаторов:

1) преимущественно селективные блокаторы постсинаптических α_1 -адренорецепторов (празозин, тримазозин, пратсиол, минипресс, орбисан);

2) неселективные α -адреноблокаторы, блокирующие в основном α_1 -адренорецепторы, но в определенной мере и α_2 -адренорецепторы (фентоламин);

3) блокаторы как α -адренорецепторов (главным образом α_1 и частично α_2), так и других рецепторов, в частности:

а) серотониновые блокаторы – специфичные по отношению к рецепторам 5-НТ2 (кетансерин) или 5-НТ1а (урапидил).

Апрессин

Апрессин (гидралазин гидрохлорид) применяется для лечения больных артериальными гипертониями. Основной его гипо-

тензивного действия является непосредственная (воздействие на гладкие мышцы) артериолярная вазодилатация. Механизм действия препарата представляется многосторонним и до сих пор не полностью ясным. Прежде всего апрессин оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов [38]. Основой гемодинамической активности препарата является его выраженное артериолодилатирующее действие, приводящее к значительному снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение артериального тонуса и внутриаортального сопротивления сердечному выбросу, т. е. посленагрузки, способствует облегчению опорожнения левого желудочка. Сердечный индекс под воздействием апрессина значительно и достоверно возрастает на 30–50%. Значительное увеличение может быть связано с положительным инотропным действием препарата и является основным гемодинамическим эффектом апрессина. Снижение сопротивления опорожнению левого желудочка в аорту является причиной уменьшения клапанной регургитации под воздействием вазодилататора. Подобный механизм действия определяет высокую эффективность апрессина у больных с митральной и аортальной регургитацией, даже при отсутствии признаков недостаточности кровообращения [85].

На венозный тонус апрессин практически не действует и преднагрузку не снижает. По данным большинства авторов применение этого вазодилататора не сопровождается уменьшением диастолического давления в легочной артерии и разгрузкой малого круга кровообращения, а также снижением диастолического заполнения левого желудочка. Этим объясняется гораздо меньшая в большинстве случаев чисто клиническая эффективность апрессина по сравнению с вазодилататорами, преимущественно снижающими тонус венул [43].

Препарат выпускается в виде таблеток для приема внутрь в дозе 10 и 25 мг. Оптимальная разовая доза 50–75 мг. Действие препарата развивается с 30–40-й минуты после приема внутрь,

достигает максимума к 2–3 часам и продолжается 6–7 часов, причём в мускулатуре артериол сохраняется дольше, чем в крови. Учитывая фармакодинамические свойства препарата, наиболее целесообразно для поддержания длительной вазодилатации при лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения назначить апрессин в индивидуально подобранной разовой дозе 4 раза в сутки, т. е. каждые 6 часов.

В последние годы применяется новый аналог гидрализина-дигидралазин, на длительной терапии этим препаратом (свыше 8 недель) появлялась сухость во рту, что увеличивало потребность в жидкости, а отсюда и увеличение дозы диуретиков [53].

ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

В сосудах идентифицированы 2 вида α -адреноблокаторов: α_1 и α_2 . Пресинаптические α_2 -рецепторы представлены в симпатических нервных окончаниях и тормозят высвобождение норадреналина. α_1 -рецепторы чаще всего постсинаптические и представлены в гладкомышечных клетках сосудов. Их стимуляция вызывает сокращение и приводит к увеличению сосудистого сопротивления, а, следовательно и к повышению АД. α_1 -адреноблокаторы блокируют α -рецепторы на уровне периферических артериол, вызывая тем самым антигипертензивный эффект [100]. Можно выделить 2 основные группы α_1 -адреноблокаторов:

- 1) высокоселективные по отношению к постсинаптическим α_1 -адренорецепторам – празозин, пратсиол;
- 2) неселективные – урапидил (тахибен).

В качестве вазодилататоров α_1 -блокаторы используют при лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Важным положительным свойством α_1 -блокаторов в отличие от диуретиков и β -адреноблокаторов является отсутствие у них атерогенного влияния на липидный и липопротеиновый профиль плазмы крови, возможно, благодаря способности периферически стимулировать активность липопротеинлипазы. У них

также менее выражена способность вызывать тахикардию по сравнению с вазодилататорами прямого действия (гидралазин, апрессин) [46].

α_1 -адреноблокаторы первично снижают сопротивление в периферических резистивных сосудах (артериях и артериолах) и оказывают небольшое влияние на объемные сосуды. Уменьшая общее периферическое сосудистое сопротивление, они не изменяют величину минутного объема. Празозин имеет тенденцию увеличивать АРП. Празозин уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с АГ, так как в отношении антигипертензивного эффекта они близки к диуретикам, бета-адреноблокаторам, и антагонистам кальция. Однако имеются различия в их оценке [39].

Празозин

При ХСН в результате снижения сердечного выброса и артериального давления происходит активация выработки норадреналина, который через α_2 -рецепторы оказывает периферическое сосудосуживающее действие. Так называемые «тотальные» α -адреноблокаторы (фентоламин, тропафен, реджитин) блокируют постсинаптические α -рецепторы, прерывая вазоконстрикторное влияние норадреналина, однако блокируя одновременно и пресинаптические рецепторы, эти средства прерывают обратный негативный механизм, регулирующий синтез и выброс в кровь норадреналина, что сопровождается активацией продукции этого катехоламина, развитием тахикардии и повышением потребления кислорода сердечной мышцей, что невыгодно при лечении ХСН. Селективные постсинаптические α_2 -адренорецепторы не только не прерывают обратного негативного механизма его продукции и выброса в кровь, но и стимулируют этот процесс, так как чувствительность пресинаптических α_2 -рецепторов сохраняется, а количество норадреналина, возвращающегося к α_1 -рецепторам, уменьшается [29].

Препарат выпускается в виде таблеток для приема внутрь под названием «Pratciol» (фирма «Ogion» Финляндия), а также «Minipress», «Vasoflex» (фирма «Pfizer» США). Дозировка таблеток пратсиола 1, 2, 5 мг. Индивидуальные разовые дозы варьируют от 2 до 7 мг, суточное от 10 до 40 мг. Пратсиол действует как на пред-, так и посленагрузку. Снижает значительно (на 46%) пульсовое кровенаполнение, ограничивает уровень венозного возврата к сердцу (давление правого предсердия снижается на 41%) и перегрузку малого круга кровообращения (давление заклинивания легочной артерии снижается на 47%). Артериолодилатирующее действие пратсиола выражено значительно сильнее, чем венулодилатирующее, общее периферическое сопротивление снижается под влиянием пратсиола на 35%, отсюда снижение А/Д на 30% [58].

Урапидил

Действующее вещество: урапидил (тахибен, эбрантил).

Представляет собой постсинаптический α_1 -адреноблокатор, оказывающий особый центральный антигипертензивный эффект. Урапидилу свойствен центральный антисеротониновый эффект, блокирующий рецепторы 5-НТ1 центральной части продолговатого мозга, что приводит к снижению центральной симпатической импульсации и увеличению парасимпатического тонуса. Он снижает периферическое сосудистое сопротивление благодаря дилатации артериол и частично вен; не влияет на минутный объем, не приводит к рефлексной тахикардии. В последнее время появились сообщения о его влиянии после 6 месяцев употребления в дозе 60–90 мг 2 раза в сутки в отношении не только регрессии гипертрофированного левого желудочка, но и уменьшения толщины стенки правого желудочка за счет снижения давления в легочной артерии. После разового в/в употребления урапидил снижает сопротивление почечных сосудов, не изменяет либо повышает почечный кровоток, не влияет на скорость клубочковой фильтрации.

Фармакологические свойства: урапидил приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления за счет уменьшения периферического сосудистого сопротивления. Частота сердечных сокращений практически не изменяется. Сердечный выброс не изменяется, но сердечный выброс может увеличиться, если он был снижен в результате повышенной постнагрузки.

Механизм действия: урапидил оказывает как центральные, так и периферические эффекты.

– Периферическое действие: урапидил преимущественно блокирует постсинаптические альфа-рецепторы и, таким образом, ингибирует вазоконстрикторное действие катехоламинов.

– Центральное действие: урапидил изменяет активность центров головного мозга, контролирующую кровообращение. В связи с этим ингибируется ответное повышение тонуса симпатической нервной системы, либо тонус симпатической нервной системы снижается.

Фармакокинетика:

После внутривенного введения урапидила в дозе 25 мг его концентрация в сыворотке крови изменяется двухфазно. Фаза распределения имеет период полувыведения около 35 минут. Объем распределения составляет 0,8 л/кг. Урапидил преимущественно метаболизируется в печени. Основным метаболитом является урапидил, гидроксированный в 4 положении фенольного ядра, который не обладает значимым гипотензивным действием. Метаболит O-деметилованного урапидила обладает биологическим действием, практически идентичным таковому урапидила, но образуется в значительно меньшей степени.

Урапидил и его метаболиты у человека на 50%–70% выводятся почками, в том числе около 15% введенной дозы фармакологически активного урапидила. Остальная часть выводится с калом в виде метаболитов, в основном в виде пара-гидроксили-

рованного урапидила, который не снижает артериальное давление. После внутривенного струйного введения период полувыведения из сыворотки крови составляет 2,7 часа.

Связывание урапидила с белками плазмы крови *in vitro* (в сыворотке крови человека) составляет 80%. Это относительно низкое связывание урапидила с белками плазмы крови может объяснить, почему к настоящему времени не выявлено взаимодействия между уропидилом и препаратами, в значительной степени связывающимися с белками плазмы крови.

При печеночной и/или почечной недостаточности тяжелой степени и у пожилых пациентов объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения является более длительным.

Урапидил проникает через гематоэнцефалический и через плацентарный барьеры [54].

Показания к применению

Гипертонический криз (т.е. критическое повышение артериального давления), артериальная гипертензия тяжелой и очень тяжелой степени, устойчивая к терапии артериальная гипертензия.

Контролируемое снижение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией во время и/или после хирургических вмешательств.

Способ применения и дозы:

При гипертензивном кризе, артериальной гипертензии тяжелой и очень тяжелой степени, устойчивой к терапии артериальной гипертензии.

Урапидил в дозе 10–50 мг вводят внутривенно, медленно, при постоянном мониторинге артериального давления. Снижение артериального давления следует ожидать в течение 5 минут после введения препарата. Введение урапидила в дозе 10–50 мг можно повторить в зависимости от ответа артериального давления.

Внутривенная инфузия или вливание с помощью шприцевого инфузионного насоса используется для поддержания артериального давления, достигнутого после внутривенного введения.

Максимальное допустимое количество составляет 4 мг урапидила на 1 мл раствора для инфузий.

Скорость вливания: скорость инфузии зависит от артериального давления конкретного пациента. Также урапидил выпускается в капсулах по 30, 60 и 90 мг. Показаниями к применению препарата к капсулах служит мягкая и умеренная артериальная гипертензия. Начинают с дозы 30 мг 2 раза в день, затем ее можно увеличить до 60 мг 2 раза в день и при необходимости и 90 мг 2 раза. Пожилым лицам и больным с заболеваниями печени, дозу необходимо уменьшить в 2 раза.

Усиление антигипертензивного эффекта происходит при комбинации с диуретиками и антагонистами кальция. Наряду с вазодилататорами различного механизма действия в лечении хронической сердечной недостаточности с успехом используются также диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды [38].

Диуретики

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность больных ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов убирает симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у больных ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

Основные положения:

Диуретики вызывают быстрое улучшение симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН;

Только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН. Адекватность контроля (оптимальный «сухой» вес больного – эводемическое состояние) во многом обеспечивает успех/не успех терапии β -АБ, иАПФ (эна-

лаприл, Карлон)/БРА (лозартан (Лоркар), ирбесартан (Ирбесан)) и антагонистами МКР. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск развития снижения сердечного выброса, гипотонии, ухудшения функции почек;

Оптимальной дозой диуретика считается та низшая доза, которая обеспечивает поддержание больного в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела;

У больных ХСН диуретики должны применяться только в комбинации с β -АБ, иАПФ (эналаприл, Карлон)/БРА (лозартан (Лоркар), ирбесартан (Ирбесан)), антагонистами МКР [106].

Практические рекомендации по применению диуретиков у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Принципы терапии:

Диуретики необходимо назначать всем пациентам ХСН II–IV ФК, которые имеют задержку жидкости в настоящее время, и большинству больных, которые имели подобные симптомы в прошлом;

Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида, торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует РААС. Торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН;

Терапию диуретиками у больных с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса больного не составит 0,5–1,0 кг ежедневно;

Цель терапии – полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у больного ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застой в легких);

При достижении компенсации рекомендован прием фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее доза может быть изме-

нена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании больного.

При появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата;

Снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом НПВС;

Рефрактерность к мочегонной терапии может быть преодолена при переводе больного на в/венное введение препарата (болюс однократно или двукратно, либо капельное введение), присоединение дополнительных диуретиков (комбинация фуросемид + этакриновая к-та или метолазон), добавлении к терапии диуретиками на 3 дня ацетазоламида, при одновременном применении препаратов, способных улучшить почечную перфузию (инотропные средства – допамин) и антагонистов МКР.

Возможные проблемы, связанные с терапией диуретиками:

Электролитные нарушения, гиповолемия, гипотензия, азотемия – типичные проблемы, связанные с терапией мочегонными препаратами, особенно при комбинированном применении и в высоких дозах;

Потеря электролитов (калий и магний) приводит к избыточной доставке ионов натрия в дистальные отделы почечных канальцев, что вызывает активацию РААС;

Электролитные нарушения провоцируют появление желудочковых нарушений ритма сердца, особенно при совместном применении сердечных гликозидов;

При развитии электролитных нарушений (снижении концентрации калия и магния в крови) рекомендована быстрая агрессивная коррекция электролитных нарушений для безопасного дальнейшего продолжения эффективной диуретической терапии;

Одновременное применение с диуретиками иАПФ (ГХТ + эналаприл Карлон плюс) и особенно антагонистов МКР предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев;

**Дозы диуретиков, наиболее часто используемых
в лечении больных ХСН**

Диуретик	Начальная доза	Обычная дневная доза		
Петлевые диуретики				
Фуросемид	20–40 мг	40–240 мг		
Торасемид	5–10 мг	10–20 мг		
Буметанид	0,5–1 мг	1–5 мг		
Этакриновая кислота	25–50 мг	50–250 мг		
Тиазидные диуретики				
Бендрофлуметиазид	2,5 мг	2,5–10 мг		
Гидрохлоротиазид	12,5–25 мг	12,5–100 мг		
Метолазон	2,5 мг	2,5–10 мг		
Индапамид	2,5 мг	2,5–5 мг		
Калийзадерживающие диуретики				
	+ иАПФ/ БРА	– иАПФ/ БРА	+ иАПФ/ БРА	– иАПФ/ БРА
Амилорид	2,5 мг	5 мг	5–10 мг	10–20 мг
Триамтерен	25 мг	50 мг	100 мг	200 мг

В случае развития гипотонии и/или нарушения функции почек до достижения больным эуволемического состояния, необходимо уменьшить интенсивность дегидратации, но поддерживая при этом ее эффективность. При сохранении симптомов гипотонии – провести коррекцию сопутствующей терапии (дозы иАПФ/БРА, β -АБ). При лечении больного ХСН необходимо стремиться достичь состояния эуволемии, даже если при этом будет наблюдаться умеренное бессимптомное снижение функции почек;

Появление выраженной гипотонии и азотемии всегда опасно из-за риска развития рефрактерности к проводимой диуретической терапии;

Необходимо дифференцировать развитие гипотонии и нарушения функции почек при чрезмерном использовании диу-

ретиков и вследствие нарастания симптомов ХСН. Отличие заключается в *отсутствии симптомов задержки жидкости* при чрезмерном применении диуретиков. В этом случае гипотензия и развитие азотемии обусловлено *гиповолемией*, что потенцируется сопутствующей терапией ИАПФ и ББ. Регресс симптомов происходит после временной отмены и последующего уменьшения поддерживающей дозы диуретиков.

Выше приведена таблица, в которой представлены наиболее часто используемые диуретики для лечения ХСН [40].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Исследования RALES показало, что применение спиронолактона к стандартной терапии (иАПФ, β -АБ, диуретики, дигоксин) уменьшает число госпитализаций и улучшает клиническое состояние больных ХСН (II–IV ФК), в 2010 году результаты исследования EMPHASIS-HF убедительно показали, что добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов с ХСН II и выше любого генеза уменьшает число госпитализаций, снижает общую смертность и смертность по причине ХСН. Ранее данные этих клинических испытаний были подтверждены результатами исследования EPRESUS (эплеренон) у больных ОИМ, осложнившимся развитием ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [84].

Практические рекомендации по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР) у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Показания, противопоказания, меры предосторожности при назначении антагонистов МКР

Показания к назначению антагонистов МКР:

- рекомендованы всем больным, имеющим симптомы ХСН (II–IV ФК) и ФВ ЛЖ < 35%, препарат выбора – эплеренон.

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

- до назначения антагониста МКР концентрация K^+ в крови $> 5,0$ ммоль/л
- серьезное нарушение функции почек (креатинин крови > 221 мкмоль/л или $2,5$ мг/дЛ).

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

- препаратов, содержащих K^+ добавки/ K^+ задерживающие диуретики (амилорид и триамптерен), иАПФ, БРА, НПВС
- «низкосолевые» заменители с высоким содержанием K^+ .

Тактика назначения антагонистов МКР:

- Антагонисты МКР должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее.

Рекомендованные дозы:

Начальная доза	Целевая доза
Спиронолактон 25 мг однократно	25–50 мг однократно
Эплеренон 25 мг однократно	50 мг однократно

При лечении больных ХСН, находящихся в состоянии декомпенсации, максимальные дозы спиронолактона составляют 200–250 мг/сутки.

Алгоритм назначения:

- начинать лечение необходимо с малых доз (см. выше);
- контроль K^+ и креатинина крови через 1, 4, 8 и 12 недель;
- и 12 месяцев; далее каждые 6 месяцев лечения;
- в случае, если при применении стартовых доз антагонистов МКР происходит увеличение концентрации K^+ выше $5,5$ ммоль/л или креатинина выше 221 мкмоль/л ($2,5$ мг/дЛ), необходимо уменьшить дозу препарата до 25 мг/через день и тщательно мониторировать K^+ и креатинин крови;
- в случае увеличения концентрации K^+ $> 6,0$ ммоль/л или креатинина выше 310 мкмоль/л ($3,5$ мг/дЛ) необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном или эплереноном и

обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Возможные варианты решения проблем, связанных с развитием выраженной гиперкалиемии/ухудшением функции почек:

- наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии 6,0 ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях.

Предрасполагающими факторами являются:

- высокая «нормальная» концентрация K^+ особенно в сочетании с приемом дигоксина, наличие сопутствующего сахарного диабета, пожилой возраст пациента;

- важно исключить все препараты, способные задерживать K^+ (см выше) или же оказывать нефротоксическое действие (НПВС);

- риск развития тяжелой гиперкалиемии при назначении антагониста МКР значительно выше, если пациент исходно принимает комбинацию иАПФ и БРА: одновременное применение трех препаратов, блокирующих РААС не рекомендуется больным ХСН! Если такая комбинация по какой-либо причине назначена – требуется тщательное мониторирование функции почек/концентрации K^+ !

У мужчин, длительно принимающих спиронолактон, возможно развитие симптомов гинекомастии/дискомфорта в области грудных желез, дис и аменорея у женщин. В этом случае рекомендована отмена данного препарата и его замена на селективный антагонист МКР эплеренон.

Сердечные гликозиды

На сегодняшний день применение сердечных гликозидов (СГ) у больных ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин, эффективность и безопасность других СГ (например, дигитоксин) при ХСН изучена недостаточно. На-

значение дигоксина больным ХСН не улучшает их прогноз, но снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни [73].

- Применение дигоксина в ряде случаев может только *дополнять* терапию β -АБ, иАПФ/БРА, антагонистами МКР и диуретиками.

У пациентов с симптомами ХСН II-IV ФК и наличием фибрилляции предсердий (ФП), дигоксин рекомендован для контроля ЧСС в качестве препарата 2-й линии после β -АБ, при невозможности адекватно контролировать частоту сокращений желудочков сердца. В случае непереносимости β -АБ – как препарат 1-й линии.

- Также дигоксин может быть использован для лечения больных ХСН II–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ $< 40\%$ (исследование DIG, данные метаанализа). У таких пациентов необходимо взвешенно подходить к его назначению и предпочтительно применять при наличии у больного низкой ФВ ЛЖ ($< 25\%$) в сочетании с склонностью к гипотонии.

- Оптимальной дозой дигоксина для лечения больных ХСН считается 0,125–0,25 мг/сутки. При длительном лечении необходимо ориентироваться на концентрацию дигоксина в крови, которая должна находиться в безопасных пределах.

- Оптимальной концентрацией у больных ХСН является интервал от 0,8 нг/мл до 1,2 нг/мл. Доза дигоксина должна быть уменьшена (*контроль концентрации*) при снижении СКФ, у пожилых больных и женщин.

- Из-за вероятности развития желудочковых аритмий, особенно у больных с гипокалиемией, необходим жесткий контроль электролитов крови, функции почек, ЭКГ.

Хроническая сердечная недостаточность кровообращения (ХСН) является одним из наиболее тяжелых осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это краеугольный камень современной кардиологии (Беленков Ю.Н., Мареев В.Б., 2001).

Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями вместе взятыми и составляют 2–3% от всего бюджета здравоохранения. Отсюда следует, что адекватно назначенная терапия больным с ХСН во многом уменьшает экономические затраты, связанные с лечением, а также улучшает качество жизни и прогноз больных [29].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агабабян И.Р., Адиллов А.С.* Антагонисты кальция в лечении хронической сердечной недостаточности. «Доктор ахборотномаси» №3, Самарканд-2017. С.1–4.
2. *Агабабян И.Р., Кобилова Н.А., Ахророва З.В.* Влияние триметазида на комплексное лечение хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. «Доктор ахборотномаси» №1, Самарканд-2018. С. 1–9.
3. *Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Аралов Н.Р., Холиев Р.Х.* Диагностическая значимость П-8 и П-12 при различных формах интерстициальной болезни легких. «Доктор ахборотномаси» №1, Самарканд-2018. С. 20–22.
4. *Агабабян И.Р., Ахророва З.В., Юсупов Ш.А.* Влияние ингибиторов АПФ на течение хронической сердечной недостаточности. «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Екатеринбург, 2017. С. 18–85.
5. *Агабабян И.Р., Искадарова Ф.И.* Основные факторы развития артериальной гипертензии и ожирения у неорганизованного населения Самаркандской области. Журнал «Медикус» №2 (2), Волгоград-2018. С. 30–31.
6. *Агабабян И.Р.* Влияние каптоприла на течение хронической сердечной недостаточности. «Наука и просвещение». Пенза-2017. С. 180–182.
7. *Агабабян И.Р., Исмаилов Ж.А., Низамов Б.У.* Патоморфологическое изучение слизистой оболочки желудка при интерстициальной болезни легких.
8. *Агабабян И.Р., Искадарова Ф.И.* Влияние индекса массы тела на развитие артериальной гипертензии среди населения Самаркандской

области. «Задачи и перспективы развития кардиологии: от Центра к Регионам». Ташкент-2017. С. 94.

9. *Агабабян И.Р., Кобилова Н.А.* Оценка влияния кардиопротекторов на состояние больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. «Задачи и перспективы развития кардиологии: от Центра к Регионам». Ташкент-2017. С. 95.

10. *Агабабян И.Р., Искандарова Ф.И.* Основные факторы развития артериальной гипертонии и ожирения у неорганизованного населения Самаркандской области. Журнал «ХИСТ», Киев-2017. С. 54.

11. *Агабабян И.Р., Кобилова Н.А.* Оценка влияния кардиопротекторов на состояние больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Журнал «ХИСТ», Киев-2017. С. 55.

12. *Агабабян И.Р., Искандарова Ф.И., Исмоилова Ю.А., Ахророва З.В.* Оценка эффективности применения препарата Суфер у пациентов с нестабильной стенокардией и железодефицитной анемией. Терапевтический вестник Узбекистана. №3, 2018. С. 10.

13. *Агабабян И.Р., Искандарова Ф.И., Назарова З.Ш., Ахророва З.В.* Высокая гипертония и ожирение как основные факторы метаболического синдрома и риска развития острого инфаркта миокарда. 4 съезд ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. Ташкент, 1–4 сентября, 2018 г.

14. *Агабабян И.Р., Искандарова Ф.И., Шодиева Г.Р.* Роль основных маркеров воспаления жировой ткани в развитии артериальной гипертонии. Журнал «Доктор ахборотномаси» № 4, Самарканд-2018.

15. *Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др.* Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Журнал «Сердечная недостаточность». 2005 (1):4–7.

16. *Айдаргалиева Н.Е., Флоря В.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н.* Оценка толерантности к физической нагрузке при хронической недостаточности кровообращения. // В кн.: Вопросы кардиологии. Том 11 Тезисы докладов I съезда кардиологов Казахстана. – Алма-Ата – 2011, 01. – С. 18.

17. *Aydargaliev N., Florya V., Ageev F., Sinitsin V., Rogoza A., Mareyev V.* Monitoring of CHF Therapy Efficacy with the Help of

Spiroergometry; and Venous Occlusive Plethysmography. // Journal of Ambulatory Monitoring Abstract of the 5th International Congress on Ambulatory Monitoring, May 1-5, 2007, St. Louis, Missouri, U.S.A., P. - 52.

18. *Aydargalieva N., Florya V., Ageev F., Sinitsin V., Mareyev V., Belenkov Yu.* Use of Stress Tests for Quantification of Therapy in Patients with Congestive Heart Failure. // Journal of Ambulatory Monitoring: Abstract of the 5th International Congress on Ambulatory Monitoring, May 1-5, 2007, St. Louis, Missouri, U.S.A., P. - 35.

19. *Azizov V., Atkov O., Arab'dze G.* Captopril therapy for ischemic heart disease (IHD) in conjunction with heart-failure complicated arterial hypertension (HFCAH). // The journal of 'Heart Failure V.I. Abstract Supplement, May, 2005, 527.

20. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.

21. Ali Ahmed, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J. 2006;27 (2):17-86.

22. *Cohn JN, Tognoni G.* A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2013; 345 (23):166-675.

23. *Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И.* Питание больных с хронической сердечной недостаточностью, проблемы нутритивной поддержки, решенные и нерешенные аспекты. Журнал «Сердечная недостаточность». 2008 (5):245-248.

24. *Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В.* Применение сбалансированной смеси Пептамен для энтерального питания в лечении больных с ХСН. Журнал «Сердечная Недостаточность». 2009 (5):221-225.

25. *Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. и др.* Влияние энтерального питания на толерантность к физическим нагрузкам и клиническую картину у больных с ХСН III-IV функционального класса. Кардиология. 2005.

26. *Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В.* Питание больных с ХСН: проблемы нутритивной поддержки (решенные и нерешенные аспекты) Тер. архив. 2007;75 (8):88-92.

27. *Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V.* Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA.* 2014;285 (15):197–977.
28. *Аронов Д.М.* Кардиологическая реабилитация на рубеже веков. *Сердце.* 2011;1 (3):12–25.
29. *Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Середенина Е.М., Беленков Ю.Н.* Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС». «Сердечная недостаточность». 2014;5 (6):268–271.
30. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2012;324 (7329):71–86.
31. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П.* Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика. – М.: Зеркало-М, 2006. – 297 с.
32. *Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352 (3):225–237.
33. *Bergstrom A., Anersson B., Ender M. et al.* Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2009;6 (4):453–461.
34. *Braunwald E., Domanski MJ, Fowler SE et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;351 (20):2058–2068.
35. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и соавт.* Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). «Сердечная недостаточность». 2016;2 (2): 84–91.
36. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О.* Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2013;4 (3):11–21.

37. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 – 432 с.
38. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2009;43(10):11-22.
39. Белоусов Ю.Б., Унницкий А.А., Ханина, Н.Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности // Качественная клиническая практика. – 2006. – №1. – С. 2–9.
40. Von Haehling S., Genth-Zotz S., Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. Int J Cardiol. 2008;85(1):17–83.
41. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – № 63(10). – P. 1509–1515.
42. Гуляревский С.Р. Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии // Трудный пациент. – 2006. – №12. – С. 16–22.
43. Gheorghide M., Teerlink JR., Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. // Am J Cardiol. – 2005. – Sep 19. – №96 (6A). – P. 68–73.
44. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. et al. Comparison of the pharmacokinetics of fasinopril with enalaprilat and lisinopril in patients with CHF and chronic renal insufficiency. Br J Clin Pharmacol. 2013; 49(1): 23–31.
45. Granger CB., McMurray JJ., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2012;362 (9386):772–776.
46. Дрекслер Г., Комажда М., Стратерс А. и др. Блокада альдостерона: преимущества для спасения жизни Расширение стандартов лечения постинфарктной застойной сердечной недостаточности. По итогам конгресса Европейского общества кардиологов 2008. // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2008. – № 19. – С. 22–25.

47. *Deedwania PC., Gottlieb S., Ghali JK et al.* Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2014;25 (15):130–309.
48. *Dickstein K., Kjekshtus J.* OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet.* 2006;360 (9335):752–760.
49. *Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2011; 345 (7):494–502.
50. *Карпов Ю.А.* Больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: роль ингибиторов АПФ // *Русский медицинский журнал.* – 2008. – Т.16. – № 21. – С. 139–401.
51. *Касатова Т.Б., Шупилов А.В.* Место β -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал.* – 2008. – Т.16. – № 4. – С. 227–229.
52. *Кушмов А.Д.* Карведилол – больше, чем β -блокатор // *Журнал «Кардиология и ревматология».* – 2007. – №1. – С. 2–1.
53. *Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.* Эффективность и безопасность метопролола сукцината в форме таблеток с контролируемым высвобождением у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2007. – №16 (3).
54. *Lip G.Y., Gibbs C.R., Blann A.D. et al.* Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy // *Circulation.* – 2017. – № 103(13). – P. 1746–1751.
55. *Lip G.Y.H., Lowe G.D.O., Metcalfe M.J., et al.* Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms // *Am. J. Cardiol.* –2005. – № 76. – P. 453–458.
56. *Lip G.Y.H., Ponikowski P., Andreotti F., et al.* Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint

consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – № 14(7). – P. 681–695.

57. *Мареев В.Ю.* Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 1. – С. 16–21.

58. *Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н.* От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2006; 7 (4):16–71.

59. *Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревиншвили А.Ш.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, второй пересмотр. М., 2007. – С. 76.

60. *Malyszko J., Malyszko J.S., Myliwiec M.* Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis // Kidney Blood Press. Res. – 2007. – № 27(2). – P. 71–77.

61. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 3–62.

62. *Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М.* Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 12–28.

63. *Овсиенко Н.* Блокада рецепторов альдостерона – шаг вперед в повышении выживаемости кардиологических больных. // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2008. – № 21/1. – С. 1–5.

64. *Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006; 355 (3):251–259.

65. *Ребров А.П., Киричук В.Ф., Россошанская С.И. и др.* Изменение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне антиагрегантной терапии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 4. – С. 38–43.

66. Рудакова А.В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в терапии сердечной недостаточности: фармакоэкономические аспекты // Журнал «Кардиология». – 2007. – № 5. – С. 93–96.22.

67. Рогоза А.Н., Сазонова Л.Н., Азизов В.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. Особенности регионарной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения. // Кардиология, 2006, С. 18–24.

68. Рогоза А.Н., Агеева Н.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.К., Атьков О.Ю. Состояние регионарной гемодинамики и реологические свойства крови у больных с недостаточностью кровообращения при длительном лечении каптоприлом // В кн.: «I Конгресс кардиологов Центральной Азии». Бишкек, 1–3 сентября 2013, – С. 292.

69. Rogoza A., Mihailova N., Mareyev V., Selenkov Yu., Atkov O. Peripheral circulation and blood rheology In congestive heart failure // Chest /102 /2 / august, 2012 / Supplement. – 51S.

70. Rogoza A., Mareyev V., Azizov V., Atkov O. Peripheral circulation in congestive heart failure, lack of treatment with vasodilators. // The Journal of Heart Failure V I Abstract Supplement, May, 2013, 114.

71. Rogoza A., Agejeva R., Azizov V., Mareyev V., Agejev F., Belenkov Yu., Atkov O. Studies of blood rheology in congestive heart failure. // The Journal of Heart Failure V.I. Abstract Supplement, May, 1993, 517.

72. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // Eur. Heart J. – 2010. – № 31(6). – P. 703–711.

73. Сазонова Л.Н., Андаргалиева Н.Е., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. Особенности регионарной гемодинамики у больных недостаточностью кровообращения. // В кн.: Вопросы кардиологии. Том II Тезисы докладов I съезда кардиологов Казахстана. – Алма-Ата – 2011. – С. 47

74. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet. 2016;358 (9290):130–315.

75. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2006 ;349 (20):189–906.

76. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;348 (14):130–321.

77. Massie B. Final results of the warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure (WATCH): a randomized comparison of warfarin, aspirin and clopidogrel. *J Card Fail.* 2007;10 (2):10–12.

78. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? *Тер. Архив.* 2009;75 (10):–0.

79. Ильина А.В., Мареев В.Ю., Герасимова В.В. и соавт. Эффективность терапии иАПФ фозиноприлом больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом II типа (по материалам исследования ФАСОН) *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2005;6 (5):18–85.

80. Kenchaiah S., Evans JC., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2009;347 (5):358-359.

81. Осипова И.В., Ефремушкин Г.Г., Березенко Е.А. Длительные физические тренировки в комплексном лечении пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2009; 3 (5):218–221.

82. Осипова И.В. «Свободный выбор нагрузки» физических тренировок – эффективный метод лечения хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность.* 2011;2 (4):17–80.

83. Осипова И.В. Длительные физические тренировки в комплексном лечении пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2006;3 (5):218–220.

84. Jong P., Vowinckel E., Liu PP. et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;162 (15):168–694.

85. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7 (3):363–369.

86. Taylor AL., Ziesche S., Yancy C. et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;351 (20):204–057.

87. Фомин И.В. Как мы лечим АГ и ХСН в реальной практике: уроки Российского исследования ЭПОХА. *Журнал «Сердечная недостаточность».* 2007;5 (2):53–54.

88. *Мареев В.Ю.* Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. 1. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? Сердце. 2012;1 (4):16–68.
89. *Лопатин Ю.М.* Совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ при ХСН: позиция «За». Журнал «Сердечная недостаточность». 2013;4 (19):14–52.
90. *Мареев В.Ю.* Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие аспирина с основными средствами лечения декомпенсации. Журнал «Сердечная недостаточность». 2016;4 (19):15–57.
91. *Teo KK., Yusuf S., Pfeffer M. et al.* Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet. 2012;360 (9339):103–043.
92. *Harjai KJ., Solis S., Prasad A., Loupe J.* Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. Int J Cardiol. 2013;88 (2–3):207–214.
93. *Pitt B., Poole-Wilson PA., Segal R. et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2017; 355 (9215):158–587.
94. *Скворцов А.А., Насонова С.Н., Сычев А.В. и др.* Комбинированное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла и блокатора рецепторов 1-го типа к ангиотензину II валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью: возможно ли повышение степени нейрогормональной блокады и улучшение параметров суточной вариабельности ритма сердца по сравнению с действием монотерапии (по результатам исследования САДКО-ХСН). Тер. Архив. 2015;77 (1):34–43.
95. *Мареев В.Ю., Ольбинская Л.И., Мартынов А.И.* Проспективное, многоцентровое, открытое исследование эффективности и переносимости КВА дроприла у больных с недостаточностью кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией (исследование КВАНК) Журнал «Сердечная недостаточность». 2007;8 (1).
96. *Packer M., Lee WH., Medina N. et al.* Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. Ann Intern Med. 1987;106 (3):346–354.

97. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 2009;353 (9169):2001-2007.
98. *Willenheimer R., van Veldhuisen DJ., Silke B. et al.* Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112 (16):2426–2435.
99. *Juurlink DN., Mamdani MM., Lee DS. et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2014;351 (6):543–551.
100. *McMurray JJV, O'Meara E.* Treatment of Heart Failure with Spironolactone – Trial and Tribulations. *N Engl J Med*. 2014; 351 (6):526–528.
101. *Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al.* Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2013;67 (5):384–390.
102. *Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B.* Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*. 2013;5 (6):793-801.
103. *Stroupe KT., Forthofer MM., Brater DC., Murray MD.* Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *Pharmacoeconomics*. 2010;17 (5):42–40.
104. *Cosin J., Diez J.* Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4 (4):507-513
105. *Jones PW., Greenstone M.* Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1): CD002881.
106. *Cleland JG., Coletta AP., Nikitin NP. et al.* Clinical trials update from the American College of Cardiology: Darbepoetin alfa, ASTEROID, UNIVERSE, paediatric carvedilol, UNLOAD and ICELAND. *Eur J Heart Fail*. 2006;8 (3):326–329.
107. *Gheorghide M., Adams KF. Jr, Colucci WS.* Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109 (24):295–964.

108. *Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др.* Клинические, гемодинамические и нейрогормональные эффекты дигоксина у больных с ХСН «Сердечная недостаточность», 2009;1 (1):26–30.
109. *Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др.* Рекомендована ли тройная комбинация нейрогормональных модуляторов для лечения умеренной и тяжелой ХСН? (результаты исследования САДКО-ХСН). Тер. архив. 2006;78 (8):14–20.
110. *Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al.* A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2005;7 (6):105–069.
111. *Ray GR., Gong Y., Sykora K., Tu JV.* Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. Arch Intern Med. 2005;165:62–67.
112. *J Liao K.* Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. J Investig Med. 2004;52:248–253.
113. *Gao L., Wang W., Li YL. et al.* Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD (P) H oxidase. Circulation. 2005;112 (12):176–770.
114. *Node K., Fujita M., Kitakaze M. et al.* Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2003;108 (7):839–843.
115. *Thomas H., Muhlestein JB., Carlquist JF. et al.* A cholesterol paradox in congestive heart failure survival? J Am Coll Cardiol. 2005; 45 A):851–855.
116. *Turpie AG.* Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. Am J Cardiol. 2008;86 (12B):48M-52M.
117. *Connolly S., Pogue J., Hart R. et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367 (9526):190–912.
118. *Cleland JG., Coletta AP., Lammiman M. et al.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2,

SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2005;7 (6):107–075.

119. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. *Cardiovasc J S Afr.* 2006;17 (5):278.

120. *Jhunds PS., Davie AP., McMurray JJ.* Aspirin inhibits the acute venodilator response to furosemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;37 (5):123–238.

121. *Lindfeld JA., Robertson AD., Lowes BD. et al.* Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;38 (7):195–956.

122. *Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26 (11):111–140.

123. *Cleland JGF.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Hot Line I Session on XVth World Congress of Cardiology, Barcelona, 03 September 2006.

124. *Lopez B., Querejrta R., Gonzalez A. et al.* Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;43 (11):2028–2035.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– атриовентрикулярный
АГ	– артериальная гипертензия
АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– аортальный клапан
АМФ	– аденозинмонофосфат
АН	– аортальная недостаточность
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АРАП	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
АС	– аортальный стеноз
АТФ	– аденозинтрифосфат
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БЛНПГ	– блокада левой ножки пучка Гиса
в/в	– внутривенное
ВСАГ	– внезапная смерть аритмического генеза
ВСМА	– внутренняя симпатомиметическая активность
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ДИ	– дигиталисная интоксикация
Дк	– дигоксин
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
Дтк	– дигитоксин
ЕТ	– эндотелин
ЖНР	– желудочковые нарушения ритма
ЖТ	– желудочковая тахикардия

ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	– инфаркт миокарда
ИСДН	– изосорбида динитрат
ИСМН	– изосорбида-5-мононитрат
ИЭ	– инфекционный эндокардит
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КМП	– кардиомиопатия
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛН	– легочная недостаточность
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МК	– митральный клапан
МКЦ	– миокардиоцит(ы)
ММР	– матриксные металлопротеиназы
МН	– митральная недостаточность
МНО	– международное нормализующее отношение
МО	– минутный объем
МС	– митральный стеноз
НГ	– нитроглицерин
НК	– недостаточность кровообращения
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НРС	– нарушения ритма сердца
ОПН	– острая почечная недостаточность
ПАП	– противоаритмические препараты
ПМК	– потребление миокардом кислорода

ПНМК	– преходящие нарушения мозгового кровообращения
РАС	– ренин-ангиотензиновая система
РКИ	– рандомизированные контролируемые исследования
РЛ	– ревматическая лихорадка
СВ	– сердечный выброс
СГ	– сердечные гликозиды
СИ	– сердечный индекс
СЛР	– сердечно-легочная рсанимация
СН	– сердечная недостаточность
СНС	– симпатическая нервная система
СР	– саркоплазматический ретикулум
СССУ	– синдром слабости синусового узла
СУ	– синусовый узел
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторные ишемические атаки
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ТЭО	– тромбэмболические осложнения
ТЭЭхо	– трансэзофагеальная эхокардиография
УО	– ударный объем
ФДЭ	– фосфодиэстераза
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФИ	– фракция изгнания
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХЗП	– хронические заболевания почек
ХЛС	– хроническое легочное сердце
ХОЗЛ	– хронические обструктивные заболевания легких
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЦВК	– цереброваскулярные катастрофы
ЧПЭКС	– чреспищеводная электрическая кардиостимуляция

ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭИТ	– электроимпульсная терапия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимулятор
ANA	– антинуклеарные антитела
ANCA	– антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов
ANP	– предсердный натрийуретический пептид
β -АБ	– бета-адренергические блокаторы
β -АР	– бета-адренергические рецепторы
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
CNP	– С-тип натрийуретического пептида
eNOS	– эндотелиальная NO-синтетаза
HbA1c	– гликозилированный гемоглобин
II	– интрелейкин
IVUS	– интракоронарное ультразвуковое исследование
NO	– оксид азота
РАI	– тканевой ингибитор активатора плазминогена
rHuEPO	– препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина
TNF- α	– фактор некроза опухоли- α

СОДЕРЖАНИЕ

Глава I. Состояние периферического кровообращения, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с хронической недостаточностью кровообращения на фоне длительного приема периферических вазодилататоров	3
1.1. Состояние периферического кровообращения, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с хронической недостаточностью кровообращения в зависимости от стадии.....	3
1.2. Клиническая и гемодинамическая характеристика некоторых периферических вазодилататоров, применяемых при лечении хронической сердечной недостаточности	13
Празозин	14
Каптоприл	16
Нифедипин.....	18
1.3. Влияние препаратов, применяемых в лечении сердечной недостаточности на агрегацию тромбоцитов.....	19
Глава II. Состояние сосудистого тонуса, микроциркуляции (кислородного режима тканей) и агрегационной способности тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью.....	22
2.1.1. Состояние сосудистого тонуса у больных с сердечной недостаточности	23
2.1.2. Состояние микроциркуляции (кислородного режима тканей) у больных с декомпенсацией.....	26

2.1.3.	Состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью	30
2.1.4.	Сравнительная характеристика состояния периферического сосудистого тонуса, микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у больных с НК I-ПА и ПБ-ША стадий	36
2.1.5.	Анализ возможностей различного функционального состояния системы агрегации тромбоцитов у больных с различной выраженностью сердечной недостаточности	45
2.1.6.	Изучение роли расстройства системы агрегации тромбоцитов в развитии тромбоэмболических осложнений и госпитальной летальности больных с сердечной недостаточностью	50
2.2.	Воздействие лекарственных средств, применяемых в лечении сердечной недостаточности на агрегацию тромбоцитов, периферическую гемодинамику и микроциркуляцию	53
2.2.1.	Влияние дигоксина на некоторые клинические показатели и агрегационную способность тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью	54
2.2.2.	Влияние лазикса на некоторые клинические показатели и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью	60
2.2.3.	Влияние пратсиола на периферическое кровообращение, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью	69
2.2.4.	Влияние нифедипина (коринфара) на периферический сосудистый тонус, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью ..	76
2.2.5.	Влияние каптоприла на периферический сосудистый тонус, микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью	83
2.2.6.	Сравнительная характеристика действия дигоксина лазикса, пратсиола, каптоприла и нифедипина на агрегацию тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью	96

Глава III. Роль и место прямых и непрямых периферических вазодилататоров в комплексном лечении ХСН	100
3.1. Симпатико-адреналовая система (САС)	100
Симпатическая нервная система при ХСН.....	100
β -адреноблокаторы	102
3.2. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)..	106
Состояние РААС при ХСН.....	106
Ингибиторы АПФ	107
Прямые вазодилататоры	111
Каптоприл	112
Простациклин.....	115
Нитросорбид.....	116
Нитропруссид натрия	118
Вазодилататоры непрямого действия.....	120
Коринфар	120
Амлодипин.....	122
БЛОКАТОРЫ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ.....	122
Апрессин.....	123
ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	125
Празозин	126
Урапидил.....	127
Диуретики.....	130
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов.....	134
Сердечные гликозиды	136

ИРИНА РУБЕНОВНА АГАБАБЯН

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ**

Редактор *О. Вульф*

Художественный редактор *Х. Кутлуков*

Технический редактор *Т. Харитонова*

Младший редактор *М. Салимова*

Компьютерная верстка *К. Голдобина*

Издательская лицензия АИ № 158. 14.08.2009.

Подписано в печать 30 октября 2019 года. Формат 60×84^{1/16}.

Гарнитура «Times New Roman». Бумага офсетная. Печать офсетная.

Условно-печатных листов 9,3. Учетно-издательских листов 7,04.

Тираж 200. Заказ № 612-19.

Издательско-полиграфический творческий дом «Узбекистан»

Агентства информации и массовых коммуникаций

при Администрации Президента Республики Узбекистан.

100011, Ташкент, ул. Навои, 30.

Телефон: (371) 244-87-55, 244-87-20.

Факс: (371) 244-37-81, 244-38-10.

e-mail: iptduzbekistan@mail.ru

www.iptd-uzbekistan.uz

Агабабян, Ирина Рубеновна.

А 23 Хроническая сердечная недостаточность. Новые аспекты патогенеза и лечения [Текст]/И.Р. Агабабян. – Ташкент: «Узбекистан», 2019. – 160 с.

ISBN 978-9943-25-790-0

УДК 612.171.7
ББК 54.10



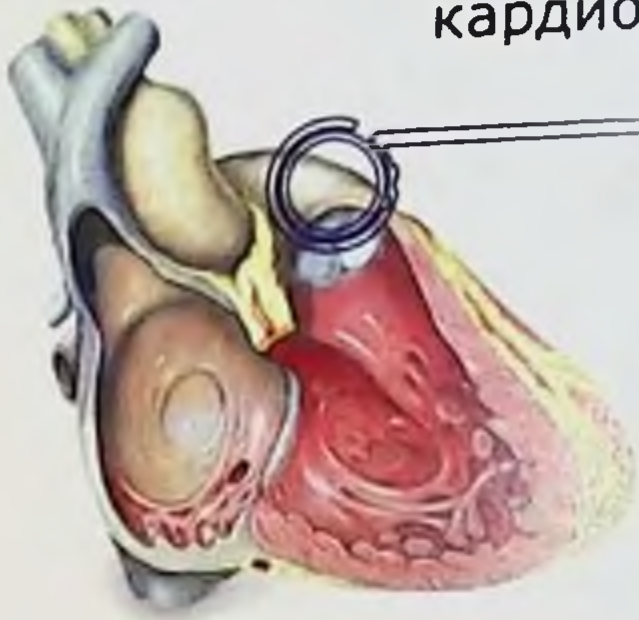
КОРОНИМ®

Амлодипин 5, 10 мг

30 таблеток

БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ III ПОКОЛЕНИЯ

кардиопротективный эффект



уменьшение прогрессирования атеросклероза



нефропротективный эффект



улучшение реологии крови



Показания к применению:

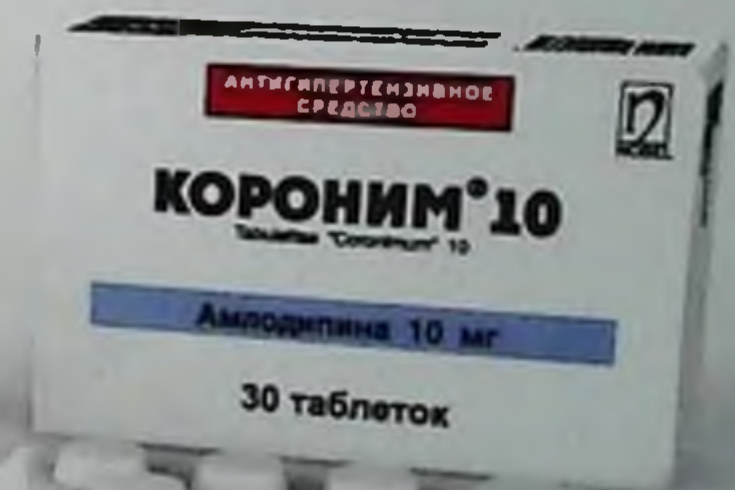
- ▲ Артериальная гипертензия
- ▲ Стабильная и вазоспастическая стенокардия (в том числе стенокардия Принцметалла или вариантная стенокардия)
- ▲ Дилатационная (неишемическая) кардиомиопатия с тяжелой формой хронической сердечной недостаточности.

ОТСКАНИРУЙТЕ ЛОГОТИП



NOBEL.UZ

и узнайте больше о нас



ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: 02318/0018



ТЕРИНОТМИШ КУСЧУ КЕЛАЖАК

КРЕПКОЕ ПРОШАДЕ СЛАБНОЕ БУДУЩЕЕ

Система управления качеством производства по ТЗ EN ISO 9001:2008

За дополнительной информацией обращайтесь в ИП "NOBEL PHARMZANOAT" по адресу: Узбекистан, 100050, г. Ташкент, ул. Карасувбули, 5 «А». Тел.: +(99871) 207 99 00; Факс: +(99871) 207 99 01. Website: www.nobel.uz; e-mail: info@nobel.uz

ЛорКар® Форте

Лозартан калия 100 мг

28 таблеток



ЛорКар®

Лозартан калия 50 мг

28 таблеток

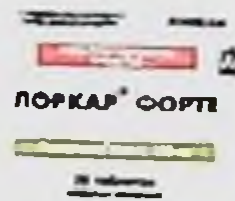
1 таблетка - 1 раз в день!

Показания к применению:

- (1) Артериальная гипертензия (эссенциальная гипертензия);
- (2) Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка (для снижения частоты риска инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности);
- (3) Хроническая сердечная недостаточность (когда неэффективны ингибиторы АПФ, также имеет место гиперчувствительность к ним);
- (4) Сахарный диабет 2-типа с протеинурией



Снизьте давление, защитите мишени!



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН. ОТВЕРЯЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО (INN): ЛОЗАРТАН КАЛИЯ. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: 02594/08/18. ПРОИЗВЕДНОЕ: ИП ООО «НОВЕЛ ФАРМАЦЕВТИКАЛ», УЗБЕКИСТАН.

«УЗБЕКИСТАН»

ISBN 978-9943-25-790-0



9 789943 257900