

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ  
ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК:  
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И  
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

**Под редакцией профессора В.В. Скибицкого**

**Рекомендуется Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию  
вузов России в качестве учебного пособия  
для студентов медицинских вузов**

Краснодар

2009

**УДК 616.12-008.46-036.12:616.61+616.36(075)**

**ББК 54.101:56.9+54.13(Я7) С42**

**Составители:**

**Скибицкий В.В.** - доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

**Фендрикова А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

**Породенко Н.В.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

**Рецензенты:**

**Терещенко С.Н.** – доктор медицинских наук профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета.

**Терентьев В.П.** - доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

**Хроническая сердечная недостаточность при сопутствующей патологии печени и почек: особенности диагностики и фармакотерапии:** Учеб.-метод. пособие для студентов / Под ред. В.В. Скибицкого – Изд. 2-е перераб. и доп. – г. Краснодар, ООО «Ризограф», 2009, 104 с.

Настоящее пособие подготовлено сотрудниками кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета в соответствии с «Программой по внутренним болезням для студентов высших медицинских учебных заведений» (М., 1999 г.).

Пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов, а также может быть использовано в клинической практике врачами, интернами, клиническими ординаторами.

**УМО-17-28/598-д  
18.09.08.**

## Оглавление

<b>Список сокращений .....</b>	<b>6</b>
<b>Предисловие .....</b>	<b>7</b>
<b>Глава 1. Хроническая сердечная недостаточность: патогенез, диагностика, принципы терапии .....</b>	<b>9</b>
1.1. Определение, патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.....	9
1.2. Диагностика хронической сердечной недостаточности .....	11
1.3. Классификация хронической сердечной недостаточности .....	15
1.4. Основные принципы терапии хронической сердечной недостаточности	15
<b>Глава 2. Хроническая сердечная недостаточность и патология печени.....</b>	<b>38</b>
2.1. Основные механизмы развития нарушений функции печени при хронической сердечной недостаточности .....	38
2.2. Клинические формы патологии печени при хронической сердечной недостаточности .....	39
2.3. Основные механизмы развития хронической сердечной недостаточности при патологии печени .....	42
2.4. Особенности применения ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	43
2.5. Особенности применения $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	48
2.6. Применение антагонистов альдостерона при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	50
2.7. Особенности применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	51

2.8. Особенности применения сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	55
2.9. Особенности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени .....	56

### **Глава 3. Хроническая сердечная недостаточность и патология почек .....**

3.1. Основные механизмы развития дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности .....	59
3.2. Диагностика дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности .....	62
3.3. Основные механизмы развития хронической сердечной недостаточности при патологии почек .....	64
3.4. Особенности применения ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек .....	68
3.5. Особенности применения $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек ...	78
3.6. Особенности применения антагонистов альдостерона при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек ...	78
3.7. Особенности применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек .....	79
3.8. Особенности применения сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек .....	81
3.9. Особенности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек.....	81
3.10. Возможности применения комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II .....	83

<b>Заключение .....</b>	<b>83</b>
<b>Тестовые задания для самоконтроля .....</b>	<b>84</b>
<b>Литература, использованная составителями .....</b>	<b>95</b>
<b>Литература, рекомендованная для самостоятельной работы .....</b>	<b>102</b>

## Список сокращений

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АДГ – антидиуретический гормон  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АСТ - аспаргатаминотрансфераза  
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИБП – ишемическая болезнь почек  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
КК – клиренс креатинина  
КФК - креатинфосфокиназа  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
ЛЖ – левый желудочек  
МНО – международное нормализованное отношение  
НУП – натрийуретический пептид  
ОПН – острая почечная недостаточность  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САС – симпато-адреналовая система  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – число сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ - эхокардиография

## Предисловие

Несмотря на значительные достижения современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых неблагоприятных в отношении прогноза пациентов состояний. Выживаемость больных с данной патологией сопоставима, а иногда даже меньше, чем при различных злокачественных новообразованиях. Кроме того, наблюдаемая в последние десятилетия тенденция к увеличению продолжительности жизни населения приводит к росту числа больных с сердечной недостаточностью. Согласно данным эпидемиологических исследований, в России насчитывается более 8 миллионов больных ХСН, из них 3,4 миллиона – с тяжелой сердечной недостаточностью, соответствующей III – IV функциональному классу (ФК) [1]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации в кардиологические стационары в 49% случаев. Еще одна немаловажная проблема – большое число пациентов с симптомами ХСН, развивающимися на фоне нормальной сократительной способности миокарда, то есть с диастолической сердечной недостаточностью. По результатам российского исследования ЭПОХА-О-ХСН количество таких больных достигает 85% [2]. Несмотря на то, что выживаемость в этой группе пациентов лучше, чем при систолической ХСН, необходимость в госпитализации и стационарном лечении у них существенно выше.

Значительная распространенность и неблагоприятный прогноз для жизни обуславливают важность своевременного и эффективного лечения пациентов с ХСН. В настоящее время четко регламентированы основные группы медикаментозных средств для терапии ХСН, способность которых оказывать благоприятное влияние на прогноз и качество жизни пациентов доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

В то же время в реальной клинической практике результаты терапии больных с ХСН далеки от полученных в крупных исследованиях. Причин для этого достаточно: низкая приверженность (комплаенс) больных,

экономические и психосоциальные факторы, недостаточная осведомленность врачей о современных рекомендациях по лечению ХСН и др. Однако нередко проблемы и сложности, возникающие в процессе лечения сердечной недостаточности, обусловлены наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние как на патогенетические механизмы прогрессирования кардиоваскулярной патологии, так и на результаты фармакотерапии.

Достаточно часто ХСН диагностируется у пациентов с заболеваниями печени и почек. Гепаторенальные изменения могут быть как следствием, так и причиной сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСН. В клинической практике не всегда учитываются возможные гемодинамические изменения, развивающиеся при сопутствующих сердечной недостаточности хронических болезнях печени и почек. Между тем, знание этих механизмов определяет индивидуализированный подход к терапии таких больных. Кроме того, хорошо известно, что метаболизм и элиминация большинства лекарственных препаратов определяется функциональным состоянием печеночной паренхимы и почек. В связи с этим возникает необходимость учета изменений фармакокинетики и фармакодинамики медикаментозных средств, используемых для терапии ХСН, на фоне печеночной и почечной недостаточности. Правильная оценка нарушений метаболизма лекарственных препаратов способствует повышению эффективности и безопасности лечения ХСН при сопутствующей патологии печени и почек.

Таким образом, терапия пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующими хроническими заболеваниями печени и почек должна проводиться с учетом патогенетических механизмов ремоделирования сердца и сосудов, а также возможных изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. Именно такой подход обеспечивает безопасность проводимого лечения.

# **Глава 1. Хроническая сердечная недостаточность: патогенез, диагностика, принципы терапии**

## **1.1. Определение, патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности**

В настоящее время существует несколько определений хронической сердечной недостаточности. Согласно Российским рекомендациям хроническая сердечная недостаточность – заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих систем [3]. Важно, что в этом определении подчеркнута роль нарушения диастолической функции миокарда в возникновении симптомов сердечной недостаточности.

В Европейских рекомендациях ХСН определяется как патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца [4].

С позиций современных научных знаний пусковым моментом возникновения ХСН является то или иное заболевание сердечно-сосудистой системы [5]. Основными причинами развития ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки сердца и артериальная гипертония. Кроме того, значительную роль в прогрессировании сердечной недостаточности, особенно в старших возрастных группах и у женщин, играет сахарный диабет 2 типа.

Любое кардиоваскулярное заболевание является фактором риска снижения насосной функции сердца и нарушения нормального функционирования жизненно важных органов. Для предотвращения нарушения сократительной способности миокарда происходит активация тканевых нейрогуморальных систем, при этом основная роль принадлежит симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам (САС и РААС), а также системе натрийуретических пептидов (предсердного и мозгового). На начальных этапах формирования сердечно-сосудистого заболевания такие нейрогуморальные сдвиги можно рассматривать как компенсаторный механизм. Однако длительная гиперактивация САС и РААС сопровождается дезадаптивным ремоделированием миокарда и сосудов и приводит к гипертрофии и/или дилатации левого желудочка (ЛЖ). В результате снижается сердечный выброс и развивается систолическая дисфункция ЛЖ.

Падение сердечного выброса стимулирует активацию барорефлекторных механизмов и вазоконстрикцию, в том числе сосудов почек. Ишемия почек способствует активации циркулирующего звена нейрогуморальных систем, которые усиливают вазоконстрикцию. Кроме того, на данном этапе прогрессирования ХСН развиваются симптомы задержки натрия и жидкости в организме. В результате увеличивается преднагрузка, прогрессирует перегрузка ЛЖ и падение сердечного выброса (рис. 1). Следовательно, основным патогенетическим механизмом развития ХСН независимо от ее этиологии является длительная патологическая гиперактивация нейрогуморальных систем, прежде всего САС и РААС.

Система натрийуретических пептидов является, по сути, антиподом САС и РААС, поскольку способствует вазодилатации и натрийурезу. Однако в условиях выраженной дезадаптивной активации САС и РААС мощности этой контррегуляторной системы недостаточно для замедления прогрессирования ХСН.



**Рисунок 1. Патогенез ХСН (Беленков Ю.Н. и соавт., 2006)**

Примечание. ССС – сердечно-сосудистая система, ЛЖ – левый желудочек

## 1.2. Диагностика хронической сердечной недостаточности

Диагноз ХСН базируется на наличии двух ключевых критериев [3]:

- 1) характерных симптомов сердечной недостаточности (одышки, утомляемости и ограничения физической активности, отеков);
- 2) объективного подтверждения того, что эти симптомы связаны именно с повреждением сердца, а не других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью и др.).

В сомнительных случаях в пользу наличия ХСН может свидетельствовать положительный ответ на терапию, например, диуретиками.

Клинические проявления ХСН складываются из жалоб пациента и результатов объективного обследования (табл.1).

**Таблица 1. Основные клинические критерии, используемые при определении диагноза ХСН**

<b>Жалобы</b>	<b>Клинические признаки</b>
Одышка: от незначительной до удушья	Застой в легких
Быстрая утомляемость	Периферические отеки
Сердцебиение	Тахикардия: ЧСС > 90 – 100 уд/мин
Кашель	Набухшие яремные вены
Ортопноэ	Гепатомегалия
	Ритм галопа (появление III тона)
	Кардиомегалия

Практически все клинические признаки могут встречаться и при других заболеваниях, поэтому предварительный диагноз ХСН всегда должен быть подтвержден объективными методами:

1) **электрокардиография (ЭКГ)**: при наличии ХСН на ЭКГ всегда имеются те или иные изменения. Нормальная ЭКГ исключает наличие у пациента ХСН [3]. Наиболее значимыми для верификации сердечной недостаточности являются: рубцовые изменения миокарда, блокада левой ножки пучка Гиса при ИБС, признаки перегрузки левого предсердия и гипертрофия ЛЖ, нарушения ритма (особенно мерцательная аритмия) и признаки электролитных расстройств.

2) **эхокардиография (ЭхоКГ)** имеет первостепенное значение в диагностике ХСН, так как позволяет уточнить сам факт наличия дисфункции миокарда и ее характер. Важнейший параметр ЭхоКГ – фракция выброса (ФВ) ЛЖ, которая отражает сократительную способность миокарда. Критерием систолической дисфункции ЛЖ является снижение ФВ < 50%. При наличии ФВ ≥ 50% и симптомов сердечной недостаточности можно предполагать диастолическую дисфункцию и диастолическую форму ХСН.

Определение основных параметров диастолической функции ЛЖ должно стать рутинным у всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией и, в частности, с ХСН. Тяжесть диастолической дисфункции оценивается по изменению трансмитрального диастолического потока и скорости движения митрального кольца. Выделяют три варианта нарушения диастолической функции ЛЖ: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют легкой, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции.

3) **чреспищеводная ЭхоКГ** не является рутинным методом диагностики ХСН и используется только в определенных клинических ситуациях: в случае недостаточно четкого изображения при трансторакальном доступе, при осложненном клапанном поражении, подозрении на неисправность протеза митрального клапана, для исключения тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с высоким риском тромбоэмболий.

4) **рентгенография органов грудной клетки:** наиболее значимые рентгенологические признаки, позволяющие предполагать ХСН – кардиомегалия (кардиоторакальный индекс  $> 50\%$ ) и венозный легочный застой. В то же время нормальные размеры сердца не исключают наличия диастолической формы ХСН.

5) **определение уровня натрий-уретических пептидов** является «лабораторным» тестом, подтверждающим ХСН. В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между тяжестью сердечной недостаточности и уровнем натрий-уретических пептидов (НУП).

Оценка уровня мозгового НУП и N-концевого предсердного НУП (NT-pro BNP) позволяет:

- проводить скрининг среди ранее не леченых больных с подозрением на ХСН. Российские рекомендации предлагают определение НУП расценивать как первый диагностический шаг при подозрении на дисфункцию ЛЖ и в случае обнаружения повышенного их содержания рекомендовать проведение пациенту ЭхоКГ и других обследований по оценке функции сердца;

- проводить дифференциальный диагноз сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической);
- точно оценить выраженность дисфункции ЛЖ;
- определять показания к терапии ХСН и ее эффективность;
- оценивать долгосрочный прогноз пациентов с ХСН.

Диагностически значимым считается повышение уровня мозгового НУП > 100 пг/мл, для NT-pro BNP > 125 пг/мл.

б) **стандартные лабораторные тесты** у пациента с ХСН должны включать исследование **общего анализа крови** (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), **биохимических показателей** (концентрация электролитов плазмы, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов) и **общего анализа мочи**. В зависимости от клинической ситуации возможно определение уровня С-реактивного белка, тиреотропного гормона, мочевины и мочевой кислоты плазмы крови. При резком ухудшении состояния пациента необходимо исследование уровней кардиоспецифических ферментов для исключения острого инфаркта миокарда.

В некоторых случаях при недостаточной информативности основных методов верификации ХСН можно использовать:

- суточное мониторирование ЭКГ – для диагностики нарушений ритма, которые могут быть причиной усугубления течения ХСН;
- стресс-ЭхоКГ – для уточнения ишемической и неишемической этиологии ХСН, а также для оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС;
- магнитно-резонансная томография – применяется при недостаточно полной информативности других визуализирующих методик;
- радиоизотопные методы – для точной оценки ФВ ЛЖ, объемов камер сердца и диастолической функции ЛЖ;
- оценка функции легких – для исключения пульмогенного генеза одышки;
- нагрузочные тесты – для оценки функционального статуса пациента и эффективности лечения, а также для определения степени риска.

### **1.3. Классификация хронической сердечной недостаточности**

Российские рекомендации по диагностике и лечению ХСН предполагают объединение двух классификаций: стадий по Стражеско-Василенко и функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (табл. 2) [3].

Следует отметить, что стадии ХСН нельзя слепо сопоставлять с функциональными классами: стадия отражает тяжесть состояния пациента, а функциональный класс – его субъективное самочувствие. На фоне проводимой терапии стадия ХСН может остаться прежней, тогда как функциональный класс уменьшается.

#### **Примеры диагнозов:**

1. ИБС, стабильная стенокардия III ФК. Фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. ХСН IIА стадия, III ФК (NYHA).
2. ИБС, стабильная стенокардия III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2004 г.). Аневризма левого желудочка. Блокада левой ножки п.Гиса. ХСН II Б стадия, II ФК (NYHA).

### **1.4. Основные принципы терапии хронической сердечной недостаточности**

При лечении пациента с ХСН необходимо стремиться к реализации шести основных целей [3]:

- 1) предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);
- 2) устранение симптомов ХСН для стадий IIА – III;
- 3) замедление прогрессирования болезни путем защиты основных органов мишеней: сердца, сосудов, мозга, почек;
- 4) улучшение качества жизни пациентов;
- 5) уменьшение числа госпитализаций по поводу симптомов ХСН;
- 6) улучшение прогноза.

Для достижения этих целей существует шесть основных путей (методов терапии):

- 1) диета;
- 2) режим физической активности;
- 3) психологическая реабилитация больных;
- 4) медикаментозная терапия;
- 5) электрофизиологические методы терапии;
- 6) хирургические, механические методы лечения.

**Таблица 2. Классификация ХСН [3]**

Стадии ХСН по Стражеско-Василенко		Функциональные классы ХСН (NYHA)	
I ст.	<b>Начальная стадия заболевания (поражения сердца).</b> Гемодинамика не нарушена, скрытая сердечная недостаточность, бессимптомная дисфункция ЛЖ.	I ФК	<b>Ограничения физической активности отсутствуют:</b> привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, одышкой или сердцебиением. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
IIA ст.	<b>Клинически выраженная стадия заболевания сердца.</b> Умеренное нарушение гемодинамики в одном из кругов кровообращения. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	II ФК	<b>Незначительное ограничение физической активности:</b> в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
IIБ ст.	<b>Тяжелая стадия заболевания сердца.</b> Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	III ФК	<b>Заметное ограничение физической активности:</b> в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
III ст.	<b>Конечная стадия поражения сердца.</b> Выраженные изменения гемодинамики и необратимые структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	IV ФК	<b>Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта;</b> симптомы ХСН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Среди немедикаментозных методов терапии особого внимания заслуживают рекомендации по ограничению приема поваренной соли. В реальной практике большинство пациентов не придерживаются этих рекомендаций и задача врача – доступно и убедительно разъяснить их необходимость.

Количество рекомендованной для употребления поваренной соли определяется тяжестью ХСН: чем выраженнее симптомы задержки жидкости, тем более жестким должно быть ограничение солевого режима (табл. 3).

**Таблица 3. Рекомендации по ограничению приема поваренной соли пациентами с ХСН**

Функциональный класс ХСН	Допустимое суточное количество поваренной соли
I ФК	Рекомендуется не употреблять соленую пищу (до 3 г NaCl)
II ФК	То же + не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl)
III ФК	То же + употребление продуктов с уменьшенным содержанием соли и приготовление пищи без соли (менее 1 г NaCl)

Значительное ограничение приема жидкости рекомендуется только при декомпенсации ХСН, требующей в/в введения диуретиков. При стабильном течении ХСН объем потребляемой жидкости не должен превышать 2 л/сутки (но не менее 1,5 л/сутки).

**NB! Прирост веса более 2 кг за 1 - 3 дня свидетельствует о задержке жидкости в организме [3].** Следует ориентировать пациента, что при возникновении такой ситуации необходимо обратиться к врачу для коррекции терапии.

Кроме того, немедикаментозное лечение включает в себя:

- нутритивную поддержку при наличии кахексии;

- физическую реабилитацию (при отсутствии противопоказаний);
- психологическую реабилитацию;
- мероприятия по медико-социальной адаптации больных ХСН.

Рекомендации по **медикаментозной терапии ХСН** базируются на результатах рандомизированных клинических исследований. С учетом возможностей лекарственных средств улучшать клиническую симптоматику и прогноз, все препараты для лечения ХСН можно разделить на три группы [3]:

- 1) **основные лекарственные средства** – их эффективность в отношении уменьшения клинических симптомов, а также способность улучшать прогноз и качество жизни пациентов с ХСН доказан и не вызывает сомнений. Согласно современным рекомендациям данная группа лекарственных средств представлена *ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторами АПФ), β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, диуретиками, сердечными гликозидами и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА)*;
- 2) **дополнительные лекарственные средства** – их эффективность и безопасность доказаны в отдельных крупных клинических исследованиях, но требуют уточнения:
  - *статины*, рекомендуемые всем пациентам с ишемической этиологией ХСН,
  - *непрямые антикоагулянты*, которые используются при мерцательной аритмии и в некоторых случаях у пациентов с ХСН и синусовым ритмом;
- 3) **вспомогательные лекарственные средства** – применение их, как правило, продиктовано клинической практикой, однако влияние на прогноз не изучено. Данная группа препаратов используется для лечения основного заболевания, а не собственно ХСН, и включает:

- *периферические вазодилататоры*, в частности нитраты, которые рекомендуются при наличии стенокардии;
- *блокаторы медленных кальциевых каналов*: представители дигидропиридиновой группы длительного действия (амлодипин и фелодипин), которые используются при упорной стенокардии и стойкой артериальной гипертонии;
- *антиаритмические средства преимущественно III класса*: применяются при развитии опасных для жизни желудочковых аритмий;
- *аспирин и другие антиагреганты*: для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда;
- *негликозидные инотропные средства*: назначаются при обострении ХСН на фоне низкого сердечного выброса и упорной гипотонии.

## **Основные средства для лечения ХСН.**

**1. Ингибиторы АПФ показаны всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии и ФК**, так как не только уменьшают клинические проявления ХСН, но и улучшают качество жизни пациентов, замедляют прогрессирование заболевания и улучшают прогноз (снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений, смертность пациентов и увеличивают продолжительность жизни). Кроме того, ингибиторы АПФ являются обязательным компонентом терапии больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, так как предотвращают развитие клинически выраженной ХСН. Следовательно, ингибиторы АПФ способствуют достижению всех шести целей терапии ХСН.

Основные принципы назначения ингибиторов АПФ:

- лечение начинается с маленьких доз;
- титрация дозы проводится не чаще 1 раза в 2 – 3 дня при хорошей переносимости, а при развитии гипотонии – не чаще 1 раза в неделю;

- при отсутствии нежелательных явлений титрация продолжается до оптимальных (средних терапевтических) доз.

Необходимые условия для терапии ингибиторами АПФ:

- уровень систолического артериального давления (АД) выше 85 мм рт.ст.;
- для предупреждения развития гипотонии пациентам с тяжелой ХСН (IV ФК) первая доза ингибитора АПФ назначается не менее, чем через 24 часа после обильного диуреза и после отмены вазодилататоров (нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов);
- контроль уровня АД и содержания электролитов крови через 2 недели после каждого увеличения дозы.

В настоящее время для лечения ХСН рекомендованы 8 ингибиторов АПФ (табл. 4,5).

**Таблица 4. Дозы ингибиторов АПФ, рекомендованных для лечения ХСН (мг x кратность приема)**

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Эналаприл	2,5 x 2	10 x 2	20 x 2
Каптоприл	6,25 x 3 (2)*	25 x 3 (2)	50 x 3 (2)
Фозиноприл	5 x 1 (2)	10 – 20 x 1 (2)	20 x 1 (2)
Периндоприл	2 x 1	4 x 1	8 x 1
Лизиноприл	2,5 x 1	10 x 1	20 x 1
Рамиприл	2,5 x 2	5 x 2	5 x 2
Квинаприл	5 x 1 (2)	10 – 20 x 1 (2)	40 x 1 (2)
Спирраприл	3 x 1	3 x 1	6 x 1

Примечание. \* - цифры в скобках указывают возможную кратность назначения ингибитора АПФ при ХСН

**Таблица 5. Стартовые дозы ингибиторов АПФ при исходной гипотонии (мг x кратность приема)**

Эналаприл	1,25 x 2
Каптоприл	3,125 x 3 (2)*
Фозиноприл	2,5 x 1 (2)
Периндоприл	1 x 1
Лизиноприл	1,25 x 1
Рамиприл	1,25 x 2
Квинаприл	2,5 x 1 (2)
Спироприл	1,5 x 1

Примечание. \* - цифры в скобках указывают возможную кратность назначения ингибитора АПФ при ХСН

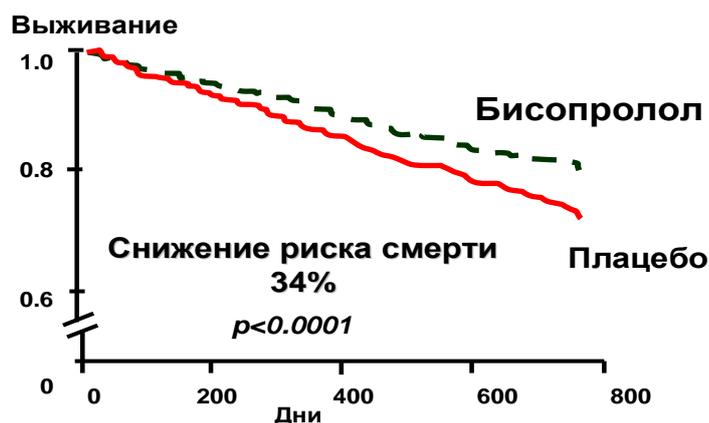
**2. β-адреноблокаторы – должны быть назначены всем пациентам с ХСН, не имеющих противопоказаний к их применению.** Наряду с ингибиторами АПФ β-адреноблокаторы способны замедлять прогрессирования болезни, уменьшать число госпитализаций и улучшать прогноз больных ХСН.

В настоящее время для лечения ХСН рекомендованы только четыре β-адреноблокатора: **бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол и небиволол** (для терапии ХСН у пациентов старше 70 лет) (табл. 6).

**NB! Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения ХСН противопоказано!**

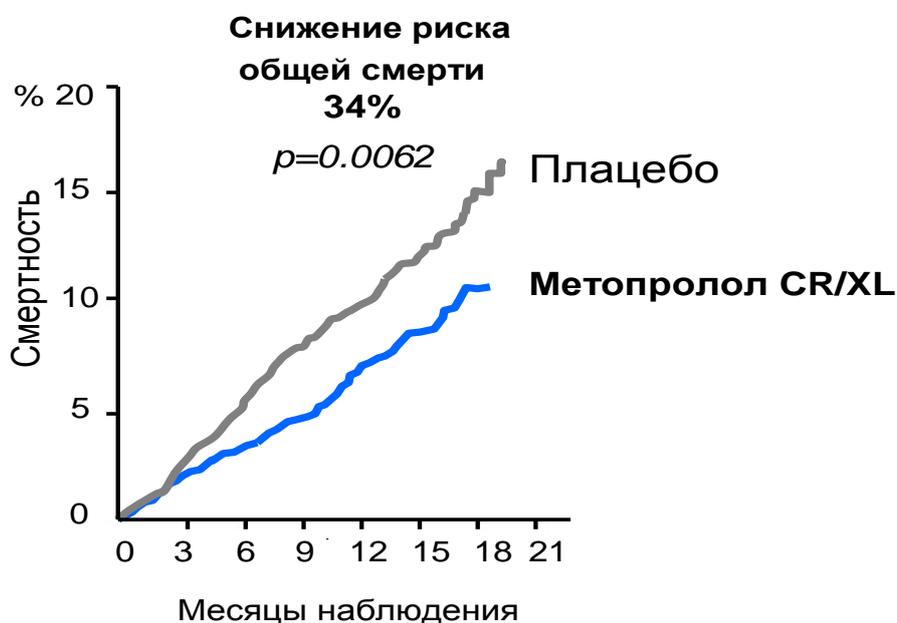
Применение четырех β-адреноблокаторов основано на результатах крупных клинических рандомизированных исследований, доказавших способность данных препаратов улучшать прогноз пациентов с ХСН.

Согласно результатам исследования SIBIS-II, применение бисопролола у больных с тяжелой ХСН (III – IV ФК, ФВ ≤ 35%) сопровождается снижением риска общей смерти на 34% (рис. 2) [6].

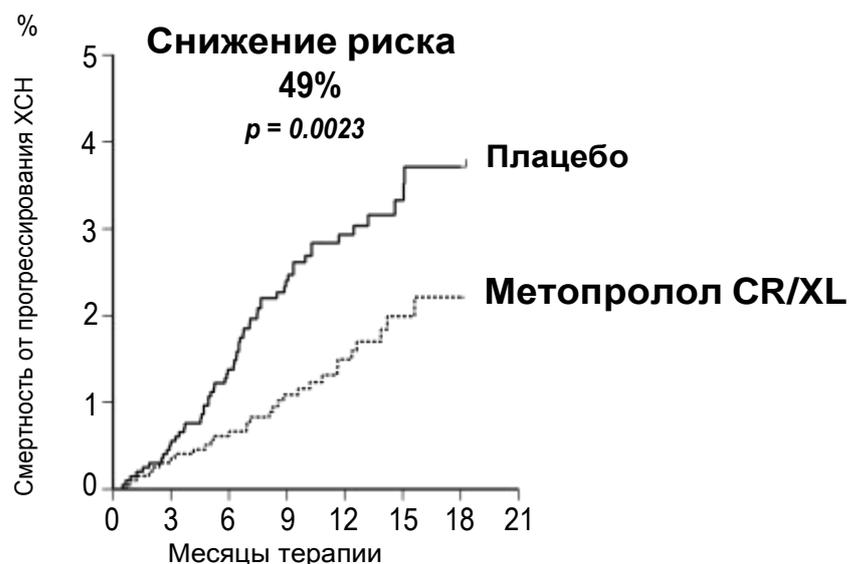


**Рисунок 2. CIBIS-II: динамика общей смертности при использовании бисопролола у пациентов с ХСН**

Исследование MERIT-HF убедительно доказало, что у пациентов с ХСН II – IV ФК и ФВ  $\leq 40\%$  метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) обеспечивает снижение общей смертности на 34%, а риска смерти от прогрессирования ХСН – на 49% (рис. 3,4) [7].

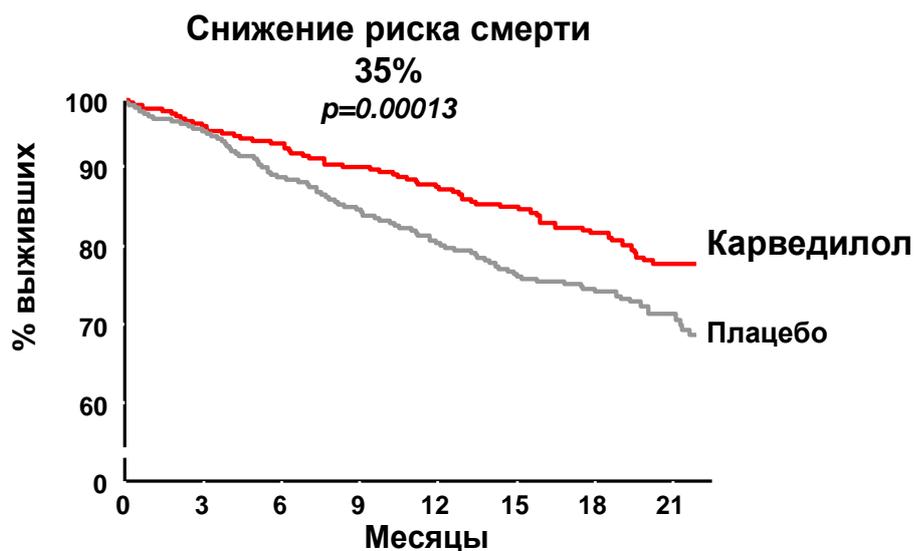


**Рисунок 3. MERIT-HF : динамика общей смертности при использовании метопролола сукцината у пациентов с ХСН**



**Рисунок 4. MERIT-HF : динамика смертности в связи с прогрессированием ХСН при использовании метопролола сукцината**

Единственный некардиоселективный препарат, эффективность которого при ХСН доказана –  $\beta_1$ -  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$  - адреноблокатор карведилол. Результаты исследования COPERNICUS показали, что у пациентов с ХСН III – IV ФК применение карведилола сопровождается снижением общей смертности на 35% (рис. 5) [8].



**Рисунок 4. COPERNICUS: динамика общей смертности при использовании карведилола у пациентов с ХСН**

Кроме того, как показали результаты данных исследований, бисопролол, метопролола сукцинат и карведилол значительно снижают госпитализацию, в том числе и в связи с прогрессированием ХСН.

**Таблица 6. Дозы  $\beta$ -адреноблокаторов, рекомендованных для лечения ХСН (мг x кратность приема)**

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 x 1	10 x 1	10 x 1
Метопролола сукцинат	12,5 x 1	100 x 1	200 x 1
Карведилол	3,125 x 2	25 x 2	25 x 2
Небиволол	1,25 x 1	10 x 1	10 x 1

**Основные принципы назначения  $\beta$ -адреноблокаторов [3]:**

- применяются только «сверху», дополнительно к ингибиторам АПФ; в редких случаях при сочетании выраженной тахикардии с невысоким уровнем АД можно «стартовать» с бисопролола с последующим присоединением ингибитора АПФ. В любом случае необходимо максимально быстро перевести пациента на комбинацию  $\beta$ -адреноблокатора и ингибитора АПФ;
- только при стабильном состоянии пациента: отсутствие в/в инотропной поддержки и признаков выраженных застойных явлений;
- стартовая доза  $\beta$ -адреноблокатора должна составлять 1/8 терапевтической;
- титрация доз проводится не чаще 1 раза в две недели, а при плохой переносимости и развитии нежелательных явлений – 1 раз в месяц (табл. 7);
- необходимо стремиться к достижению оптимальной (терапевтической) дозы  $\beta$ -адреноблокатора.

**Таблица 7. Схема пошагового титрования  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН**

Препарат	Титрационные шаги (мг/сутки)					
	Старт	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.
Бисопролол	1,25	2,5	3,75	5	7,5	10
Метопролола сукцинат	12,5	25	50	75	100	200
Карведилол	3,125x2	6,25x2	12,5x2	18,75x2	25x2	
Небиволол	1,25	2,5	5	7,5	10	

В первые две недели терапии  $\beta$ -адреноблокаторами возможно некоторое ухудшение состояния пациента, обусловленное снижением сердечного выброса. В данной ситуации необходимо:

- увеличить дозы диуретиков;
- если возможно, увеличить дозы ингибитора АПФ;
- применение препаратов с положительным инотропным действием (малых доз сердечных гликозидов, левосимендана);
- более медленное титрование дозы  $\beta$ -адреноблокатора.

В любом случае следует избегать полной отмены  $\beta$ -адреноблокатора. Если же препарат все-таки был отменен (только в случае крайней необходимости), следует как можно быстрее возобновить его прием после стабилизации состояния пациента и регресса нежелательных явлений.

**3. Антагонисты альдостерона.** В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат этой группы – спиронолактон. Основное показание для его назначения – **тяжелая ХСН III – IV ФК.** Тактика применения спиронолактона складывается из двух этапов:

- 1) при выраженной декомпенсации, симптомах гипергидратации спиронолактон назначается в высоких дозах (100 – 300 мг/сутки однократно утром или в два приема утром и в обед) в дополнение к тиазидным и

петлевым диуретикам. Длительность лечения высокими дозами составляет 1 – 3 недели и определяется темпами достижения компенсации ХСН;

2) после достижения состояния компенсации спиронолактон используется в дозах 25 – 50 мг/сутки в дополнение к ингибиторам АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторам в качестве нейрогуморального модулятора.

**4. Диуретические средства при лечении ХСН** применяются только при наличии симптомов задержки жидкости в организме. Мочегонные препараты должны обязательно назначаться в комбинации с нейрогуморальными модуляторами – ингибиторами АПФ и антагонистами альдостерона.

Следует помнить, что диуретики не замедляют прогрессирование заболевания и не улучшают прогноз пациентов. Основная цель их использования – улучшение клинической симптоматики и уменьшение числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Принципы диуретической терапии:

- 1) лечение диуретиками начинается только при клинических признаках застоя, то есть при ХСН, соответствующей IIА стадии, II ФК. «Впрок мочегонными средствами не лечат!» [3];
- 2) лечение начинается с применения слабейшего из эффективных у конкретного больного препаратов, предпочтение отдается тиазидным диуретикам;
- 3) при недостаточной эффективности тиазидных диуретиков переходят к назначению петлевых диуретиков;
- 4) лечение начинают с малых доз, в последующем дозы увеличиваются в зависимости от динамики клинической картины.

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от тяжести ХСН представлен в таблице 8.

**Таблица 8. Терапия диуретиками в зависимости от тяжести ХСН**

ФК ХСН	Тиазидные диуретики	Петлевые диуретики	Антагонисты альдостерона	Ингибиторы карбоангидразы
I ФК	Не применяются		После инфаркта миокарда	Не применяются
II ФК без застоя	Не применяются		После инфаркта миокарда	Не применяются
II ФК признаки застоя	+	+ (при неэффективности тиазидных диуретиков)	После инфаркта миокарда	-
III ФК декомпенсация	+	+	+ Спиронолактон 100 – 300 мг/сут.	-
III ФК поддерживающая терапия	+	+	+ Спиронолактон 25 - 50 мг/сут.	+ Ацетазоламид 0,25мг x 3 р/сут. 3 - 4 дня раз в 2 недели
IV ФК	+	+	+	+ Ацетазоламид 0,25мг x 3 р/сут. 3 - 4 дня раз в 2 недели

**Тиазидные диуретики:** применяются на всех стадиях ХСН. Однако следует помнить, что при уровне скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин они неэффективны.

Гипотиазид – стартовый препарат при лечении ХСН. Начальная доза 25 мг, максимальная – 100 мг/сутки.

Индапамид – может быть рекомендован пациентам с начальными стадиями ХСН (I – II ФК) при сохранной фильтрационной функции почек. Стартовая доза 1,5 мг/сут., максимальная – 4,5 мг/сут.

**Петлевые диуретики** – самые мощные из диуретических препаратов.

Фуросемид – наиболее часто применяемый петлевой диуретик. Стартовая доза – 20 – 40 мг, максимальная – 500 – 600 мг/сут. Диуретический

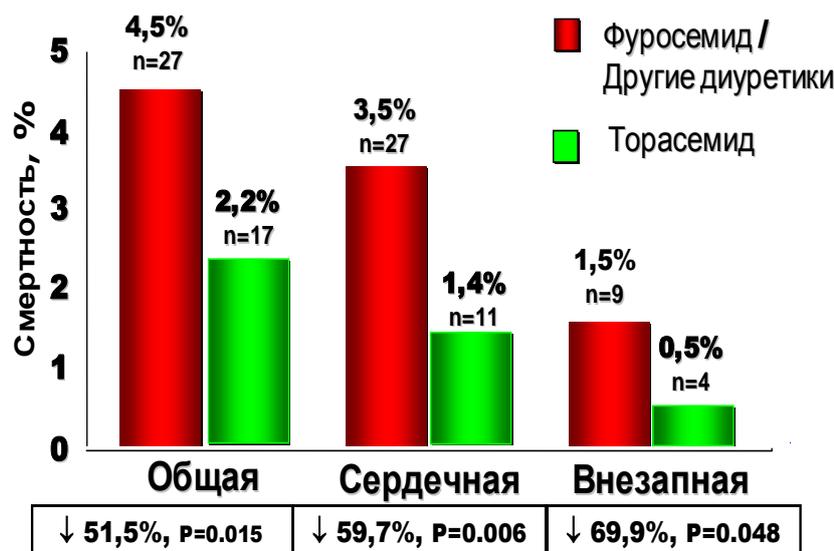
эффект препарата длится 6 – 8 часов. В связи с этим возможно двух- или трех-кратное его применение в течение суток.

Этакриновая кислота – по диуретическим свойствам сопоставима с фуросемидом. Стартовая доза 25 – 50 мг/сут., максимальная – 250 мг/сут. При рефрактерном отечном синдроме возможно применение комбинации этакриновой кислоты и фуросемида.

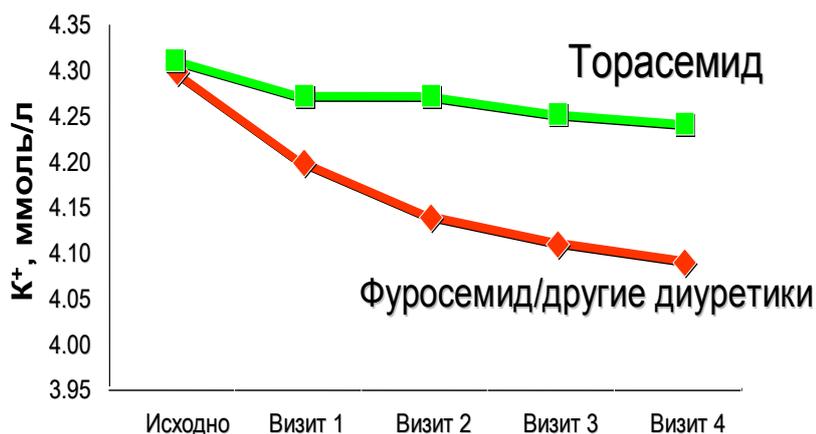
Буметанид – стартовая доза 0,5 – 1 мг/сут., максимальная – до 10 мг/сут.

Самым эффективным и безопасным из петлевых диуретиков является торасемид (Диувер). Стартовая доза – 5 – 10 мг, максимальная 100 – 200 мг/сут.

Эффективность торасемида (Диувера) у пациентов с ХСН показана в нескольких рандомизированных исследованиях. Одно из них - исследование TORIC, в котором сравнивались фиксированные дозы торасемида (10 мг) и фуросемида (40 мг) или других диуретиков. Применение торасемида сопровождалось достоверно более низкой общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также частотой внезапной смерти по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками (рис.6) [9]. В этом же исследовании на фоне использования торасемида уровень калия был выше, чем при использовании фуросемида, что немаловажно для больных, нуждающихся в длительной диуретической терапии (рис.7).

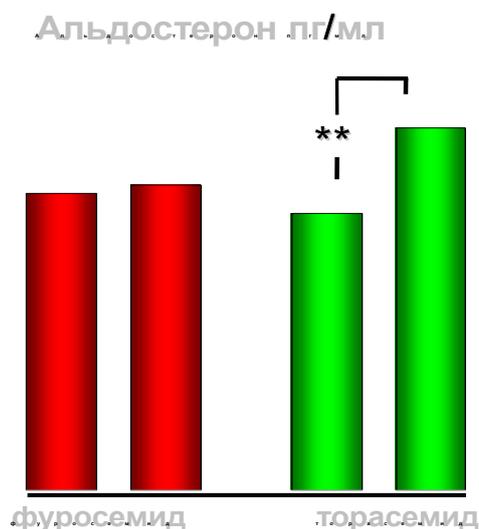


**Рисунок 6. Влияние диуретиков на смертность в исследовании TORIC**

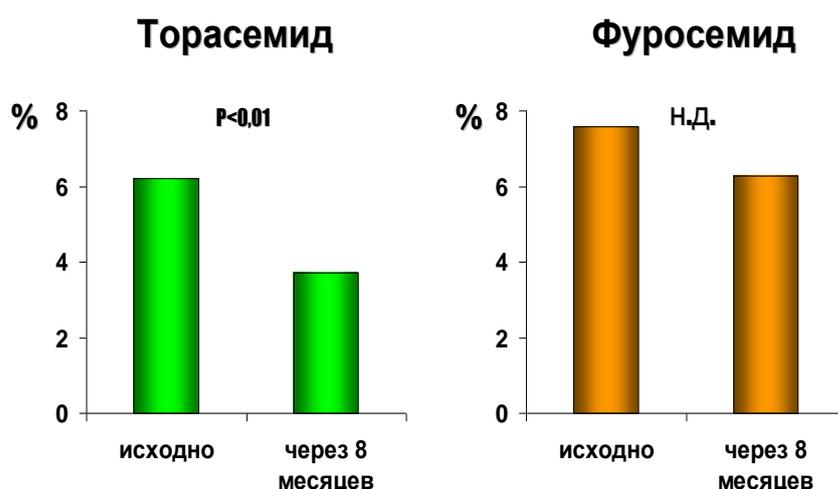


**Рисунок 7. Изменение концентрации уровня калия в сыворотке крови пациентов с ХСН на фоне применения торасемида и фуросемида (исследование TORIC)**

Еще одна особенность торасемида - способность блокировать рецепторы альдостерона, что проявляется увеличением концентрации альдостерона в сыворотке крови (рис. 8) [10]. В то же время блокада альдостероновых рецепторов обеспечивает замедление процессов фиброзирования в миокарде и сосудах (рис. 9).



**Рисунок 8. Сравнение нейрогуморальных эффектов торасемида и фуросемида у больных с ХСН (50 пациентов с II-III ФК, 6 месяцев терапии)**



B.Lopez et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028-2035

**Рисунок 9. Влияние торасемида и фуросемида на объем фракции коллагена в миокарде у больных ХСН**

Следовательно, торасемид может оказывать позитивное влияние на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, неизменно развивающееся при ХСН.

Таким образом, торасемид обладает рядом преимуществ перед другими диуретиками:

- в отличие от фуросемида в меньшей степени снижает уровень калия и магния;
- обладает антиальдостероновым действием: подавляет синтез альдостерона в клетках;
- замедляет прогрессирование фиброза миокарда;
- способствует снижению смертности пациентов с ХСН (согласно результатам исследования TORIC);
- лучше всасывается при пероральном приеме благодаря высокой биодоступности;
- прием пищи не влияет на всасывание торасемида в отличие от фуросемида и буметанида;
- фармакокинетическая стабильность обеспечивает предсказуемый ровный диуретический эффект;
- при пероральном приеме продолжительность действия составляет 12 – 16 часов, что предполагает однократный прием.

**В настоящее время торасемид считается препаратом первого выбора из салуретиков для лечения пациентов с ХСН.**

*Ингибиторы карбоангидразы*, в частности, ацетазоламид (диакарб), обладают слабым диуретическим эффектом и самостоятельного значения в терапии ХСН не имеют. Тем не менее, ацетазоламид применяется в качестве вспомогательного средства на фоне использования более мощных диуретиков для повышения их эффективности. Схема назначения ацетазоламида: 0,25 мг 3 раза в день в течение 3 - 4 дней с последующим двухнедельным перерывом.

Диуретическая терапия при ХСН имеет 2 фазы:

**1 – активная фаза:** проводится при декомпенсации ХСН и выраженных симптомах задержки жидкости в организме. В эту фазу необходимо применение таких доз диуретиков, которые обеспечивали бы преобладание количества выделенной больным жидкости над принятой на 1 – 2 литра при ежедневном снижении веса на 1 кг.

**2 – поддерживающая фаза:** предполагает ежедневное назначение поддерживающих доз диуретиков. В эту фазу количество выделенной и принятой жидкости должны быть приблизительно одинаковы, а масса тела пациента – стабильной.

**NB! «Ударный» диурез (назначение мочегонных один раз в несколько дней) – наиболее частая ошибка при проведении диуретической терапии. Такая тактика ведения пациентов с ХСН недопустима [3]!**

**5. Сердечные гликозиды** не улучшают прогноз пациентов с ХСН, однако уменьшают выраженность клинических проявлений, улучшают качество жизни и уменьшают потребность в госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Для длительной терапии сердечной недостаточности рекомендован дигоксин, обладающий оптимальными фармакологическими свойствами и доказанной клинической эффективностью [4,11].

Тактика назначения дигоксина пациентам с ХСН:

- при мерцательной аритмии дигоксин является средством первого выбора для контроля числа сердечных сокращений (ЧСС);
- у женщин желательно применение более низких доз дигоксина и контроль уровня дигоксина в крови. Такие меры предосторожности связаны с тем, что при использовании одинаковых доз у женщин чаще возникает гликозидная интоксикация, чем у мужчин.
- при синусовом ритме наилучших результатов лечения дигоксином можно ожидать у пациентов с низкой ФВ (менее 25%), кардиомегалией (кардиоторакальный индекс более 55%) и неишемической этиологией ХСН;
- предпочтение должно отдаваться комбинации дигоксина с  $\beta$ -адреноблокаторами, так как при этом уменьшается риск развития желудочковых нарушений ритма и обострения ИБС.

В настоящее время для лечения пациентов с ХСН применяются малые дозы дигоксина (табл. 9). В таких дозах дигоксин действует как нейрогуморальный модулятор и практически не вызывает осложнений.

**Таблица 9. Дозы дигоксина, применяющиеся для терапии ХСН**

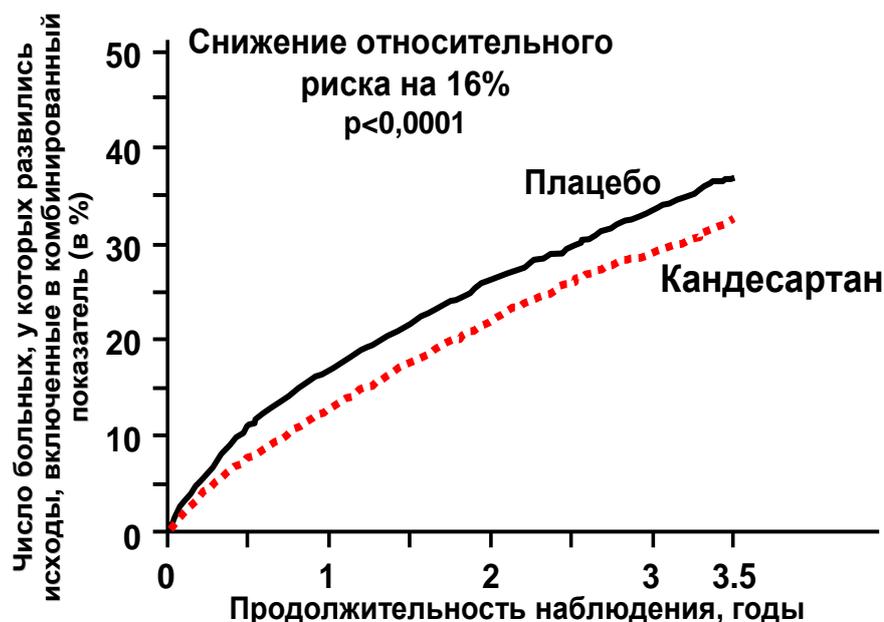
Масса тела больного	Суточная доза дигоксина
55 – 85 кг	0,25 мг
Менее 55 кг	0,125 мг
Более 85 кг	0,375 мг

У пожилых пациентов суточная доза дигоксина должна быть минимальной: 0,0625 – 0,125 мг.

**6. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II** относятся к группе основных лекарственных средств для лечения ХСН. Наибольшей доказательной базой в отношении улучшения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью обладает кандесартан (Атаканд). Основанием для включения кандесартана в рекомендации по лечению ХСН послужили результаты программы CHARМ, включавшей три крупных исследования:

- CHARМ – Alternative, где оценивалась эффективность кандесартана у пациентов с ФВ  $\leq 40\%$  и непереносимостью ингибиторов АПФ;
- CHARМ – Added, где кандесартан назначался вместе с ингибиторами АПФ пациентам с тяжелой ХСН (ФВ  $\leq 40\%$ );
- CHARМ – Preserved, в котором кандесартан применялся у больных с ХСН и сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ  $> 40\%$ ) [12,13,14].

Анализ результатов этих исследований в целом показал, что кандесартан обеспечивает достоверное снижение общей смертности и частоты госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН (рис. 10).



**Рисунок 10. Результаты программы SHARM в целом: снижение риска общей смертности и госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН**

Назначение кандесартана возможно при любой тяжести ХСН (с I по IV ФК), а также при диастолической форме ХСН.

Кроме того, для лечения пациентов с ХСН рекомендованы еще два представителя класса АРА – лозартан и валсартан (табл. 10).

**Таблица 10. Показания к применению и дозы АРА, рекомендуемые для лечения ХСН (доза x кратность приема) [4]**

Препарат	Показания	Стартовая доза	Терапевт. доза	Максим. доза
Кандесартан	ХСН I-IV ФК, диаст. ХСН	4 мг x 1	16 мг x 1	32 мг x 1
Валсартан	ХСН II-IV ФК, после ИМ	20 мг x 2	80 мг x 2	160 мг x 2
Лозартан	Непереносимость ингибиторов АПФ, профилактика ХСН	25 мг x 1	50 мг x 1	100 мг x 1

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда

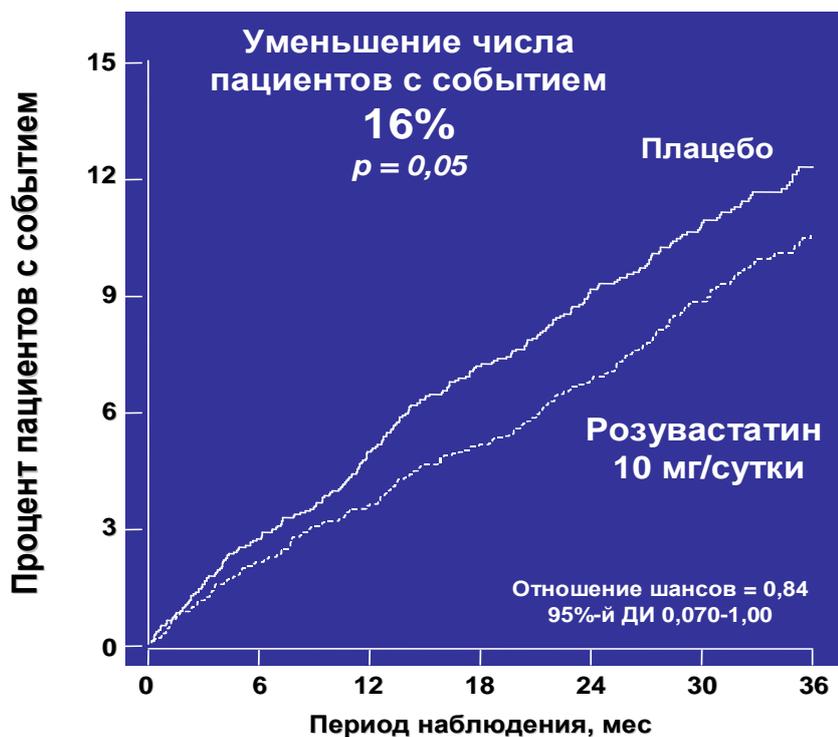
При назначении АРА действуют те же принципы, что и при лечении ингибиторами АПФ: лечение начинается с минимальных доз, при стабильном АД и отсутствии нежелательных явлений доза АРА удваивается каждые 3 – 5 дней до достижения терапевтической или максимальной дозы (в зависимости от уровня АД и переносимости терапии).

**7. Применение некоторых дополнительных и вспомогательных лекарственных средств при ХСН** вызывает сомнения у практикующих врачей. Как правило, это относится к статинам и антагонистам кальция.

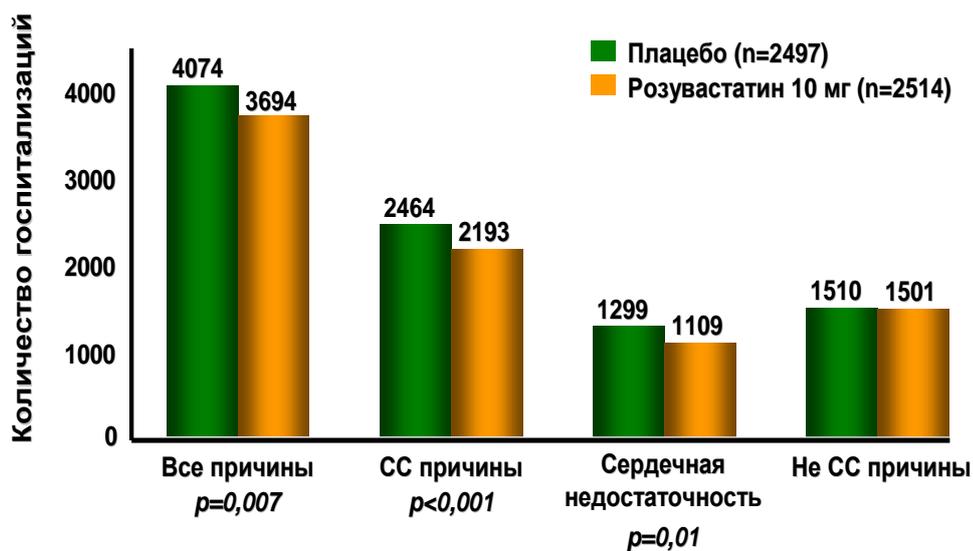
**Статины.** Первым проспективным крупномасштабным исследованием эффективности и безопасности статинов у пациентов с ХСН является недавно завершившееся исследование CORONA, в котором оценивалось влияние розувастатина (Крестора) на смертность и заболеваемость больных с систолической сердечной недостаточностью (средняя ФВ = 31%) [15].

Применение розувастатина в сточной дозе 10 мг в течение 3 лет сопровождалось достоверным снижением числа фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов (рис. 11).

Кроме того, использование розувастатина способствовало снижению общего числа госпитализаций, а также госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХСН (рис. 12).



**Рисунок 11. CORONA: ретроспективная оценка данных о количестве фатальных/нефатальных инфарктов миокарда или инсультов в первичной конечной точке**



**Рисунок 12. CORONA: динамика числа госпитализаций при использовании розувастатина у пациентов с ХСН**

Вместе с тем, современные рекомендации указывают, что назначение статинов целесообразно только у пациентов с ишемической этиологией ХСН.

Важно и то, что при наличии ХСН II – III стадии достаточно часто развивается кардиальный фиброз печени и уровень холестерина может снижаться. **При уровне общего холестерина менее 3,2 ммоль/л от применения статинов у пациентов с ХСН следует воздержаться.** Кроме того, в первые 3 месяца использования статинов при ХСН необходим регулярный контроль уровней АСТ, АЛТ и креатинфосфокиназы (КФК) [3].

**Антагонисты кальция.** При наличии ХСН любой стадии **короткодействующие дигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны.** У пациентов с тяжелой или прогрессирующей ХСН не следует использовать недигидропиридиновые антагонисты кальция верапамил и дилтиазем, так как эти препараты могут ухудшать течение сердечной недостаточности.

В некоторых клинических ситуациях возможно применение длительнодействующих дигидропиридиновых антагонистов кальция, поскольку они не оказывают негативного влияния на прогноз пациентов с ХСН. Возможными показаниями для назначения длительнодействующих дигидропиридинов являются:

- упорная стенокардия;
- стойкая артериальная гипертензия на фоне сопутствующей ХСН;
- высокая легочная гипертензия;
- выраженная клапанная регургитация (митральная и аортальная) [3].

В настоящее время лечения больных с ХСН рекомендованы только два дигидропиридиновых антагониста кальция – амлодипин и фелодипин.

Таким образом, при лечении пациентов с ХСН необходимо применять как немедикаментозные методы, так и лекарственную терапию. Медикаментозное лечение должно проводиться согласно современным

рекомендациям с использованием шести основных классов препаратов, эффективность которых доказана.

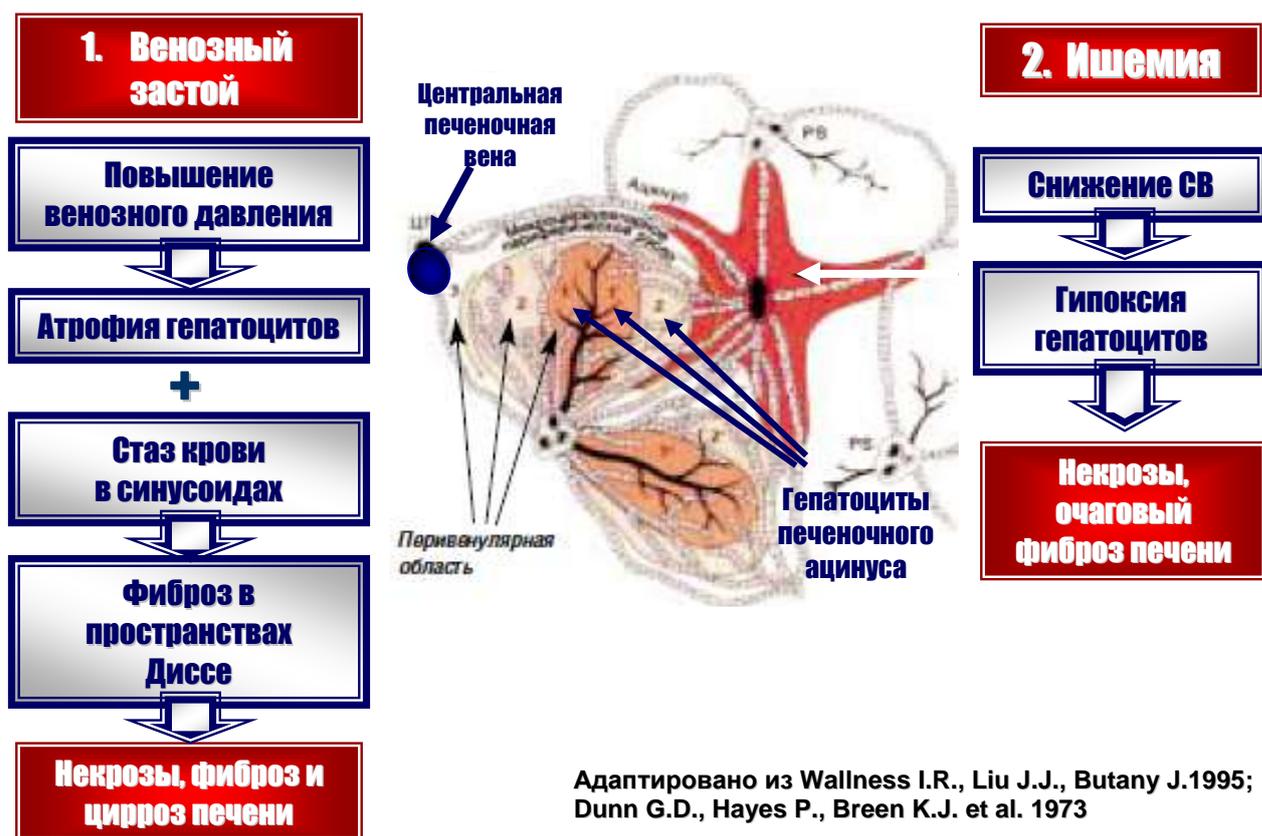
В то же время для любого из представителей этих классов возможно изменение фармакокинетических параметров в определенных клинических ситуациях, в частности, при нарушениях функции печени или почек. Результатом таких изменений может стать развитие серьезных нежелательных явлений. Следовательно, врачу-клиницисту необходимо знать особенности применения лекарственных препаратов при сочетании ХСН и хронических заболеваниях печени и почек.

## **Глава 2. Хроническая сердечная недостаточность и патология печени**

### **2.1. Основные механизмы развития нарушений функции печени при хронической сердечной недостаточности**

Существуют два основных механизма повреждения печеночной паренхимы при ХСН:

**1) пассивный венозный застой.** Увеличение венозного давления в печеночных венулах сопровождается застойными изменениями в синусоидах и перисинусоидальным отеком [16]. В результате нарушается оксигенация гепатоцитов, что приводит к их атрофии (рис. 13). Кроме того, на фоне стаза крови развивается тромбоз синусоидов, терминальных печеночных венул и вен более крупного калибра, который в сочетании с тромбозом вен портальной системы приводит к некрозам и развитию кардиального фиброза и цирроза печени [17].



**Рисунок 13. Механизмы развития нарушений функции печени при ХСН**

2) **ишемия**, обусловленная снижением сердечного выброса, способствует гипоксии гепатоцитов и сопровождается структурными изменениями ткани печени.

## **2.2. Клинические формы патологии печени при хронической сердечной недостаточности**

**1. Застойная гепатопатия** – результат длительного пассивного венозного застоя. Существуют клинические и лабораторные проявления застойной гепатопатии [18,19]:

- а) клинические проявления:
- гепатомегалия (90 – 95% случаев);
  - асцит (17 – 25% случаев);
  - спленомегалия (7 – 20% случаев);
  - боль в области печени, желтуха (очень редко);

б) лабораторные проявления:

- умеренная неконъюгированная гипербилирубинемия (70% случаев);
- умеренное удлинение протромбинового времени (80% случаев);
- повышение АСТ, АЛТ в 2 – 3 раза (30% случаев);
- умеренная гипоальбуминемия: количество альбумина не ниже 25 г/л (30 – 50% случаев);
- умеренное повышение щелочной фосфатазы (10% случаев).

**2. Ишемический гепатит** («шоковая печень», «гипоксический гепатит») – диффузное повреждение печеночной паренхимы в результате гипоксии [20,21]. Ишемический гепатит – серьезное осложнение кардиальной патологии, т.к. госпитальная летальность при его развитии достигает 52%.

Наиболее частые причины ишемического гепатита:

- прогрессирующее снижение насосной функции сердца с нарастанием симптомов ХСН;
- аритмии;
- острый коронарный синдром и инфаркт миокарда;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- преходящая гипотензия (часто нераспознанная!).

Диагностика ишемического гепатита:

1) клинические критерии:

- системная гипоперфузия;
- симптомы правожелудочковой недостаточности;
- тошнота, рвота, анорексия;
- боли в правом подреберье;
- желтуха;
- энцефалопатия (в большинстве случаев гипоксического генеза);
- острый канальцевый некроз;

2) лабораторные критерии:

- повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ до 10 – 20 и более норм через 1 – 3 дня после действия причинных факторов;
- повышение уровня билирубина не более 4 норм, щелочной фосфатазы – не более 2 норм;
- нормализация АСТ, АЛТ и ЛДГ через 7 – 14 дней от начала заболевания при наличии стабильной гемодинамики;
- коагулопатия: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени, увеличение МНО, тромбоцитопения;
- повышение уровней мочевины и креатинина в плазме крови, гиперкалиемия;
- снижение содержания натрия в моче;
- нормальный мочевого осадок.

**Ключевые диагностические признаки ишемического гепатита: преходящее повышение активности АСТ и АЛТ, удлинение протромбинового времени и нарушение функции почек.**

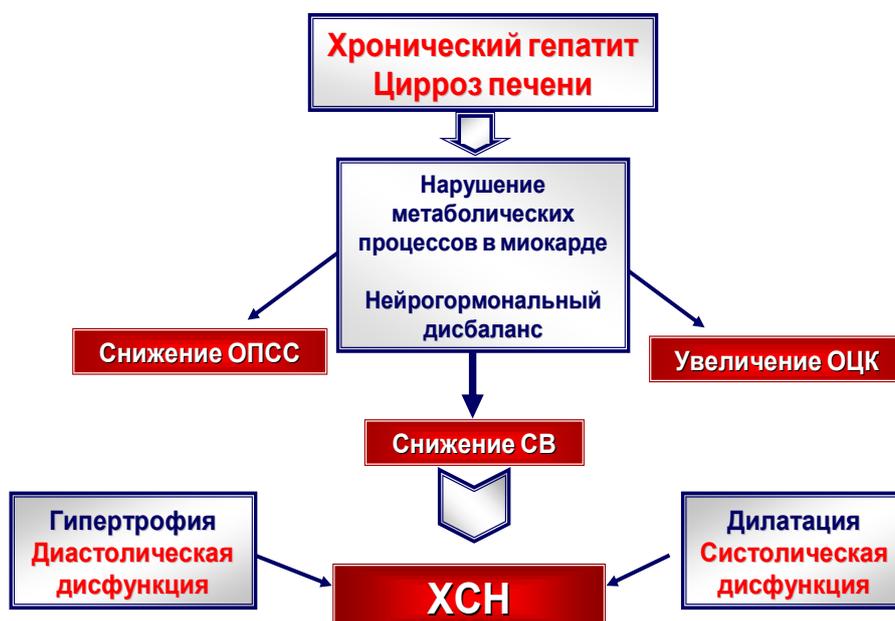
Для инструментальной диагностики используется доплеровское исследование кровотока по печеночной артерии и портальной вене: на фоне низкой фракции выброса левого желудочка отмечается констрикция печеночной артерии, резкое уменьшение антеградного диастолического компонента кровотока и выраженная пульсация портальной вены с двунаправленным током крови за счет обратного систолического кровотока [22].

**3. Кардиальный фиброз и цирроз печени** – это исход застойной гепатопатии. Печень становится плотной, край ее заостряется, уменьшается болезненность при пальпации. Размеры печени мало изменяются на фоне терапии диуретиками. Часто развивается асцит, у некоторых пациентов появляется расширение подкожных вен на передней брюшной стенке («голова медузы») [23]. Расширение вен пищевода диагностируется редко и практически никогда не осложняется кровотечением [24]. У большинства

пациентов биохимические показатели остаются в пределах нормальных значений.

### 2.3. Основные механизмы развития хронической сердечной недостаточности при патологии печени

Первичное поражение печеночной паренхимы может приводить к изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы, а в последующем к появлению симптомов ХСН. Как известно, наиболее распространенными болезнями печени являются хронический гепатит и цирроз. Нарушение функции и архитектоники печени сопровождается метаболическими изменениями, которые в определенной степени оказывают влияние на миокард. Гемодинамические сдвиги, развивающиеся на фоне хронических заболеваний печени, изучены недостаточно. Тем не менее, известно, что гипертрофия как левого, так и правого желудочков диагностируется в 73% случаев при наличии хронического гепатита, а при циррозе печени – в 78% случаев [25]. Кроме того, хронические заболевания печени приводят к снижению общего периферического сопротивления, увеличению объема циркулирующей крови, дилатации полостей сердца и снижению, в конечном счете, сердечного выброса, а, следовательно, появлению клинических признаков ХСН (рис. 14).



## **Рисунок 14. Механизмы развития ХСН при первичной патологии печени**

Таким образом, прогрессирование ХСН способствует возникновению функциональных и структурных изменений в печеночной паренхиме. В свою очередь, первичное хроническое заболевание печени может сопровождаться развитием кардиоваскулярной патологии, финиширующей в дальнейшем ХСН. Однако независимо от того, является ли сердечная недостаточность причиной или следствием патологии печени, лечение ее должно осуществляться по одинаковым принципам, в соответствии с современными рекомендациями. Между тем, в данной ситуации применение основных классов медикаментозных средств для терапии ХСН имеет ряд особенностей, обусловленных нарушением функции печени.

### **2.4. Особенности применения ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени**

Особенности применения ингибиторов АПФ при хронических заболеваниях печени определяются их фармакологическими свойствами (табл.11). В зависимости от способности растворяться в липидах и воде все ингибиторы АПФ можно разделить на две группы: **липофильные (жирорастворимые) и гидрофильные (водорастворимые)**. Гидрофильные ингибиторы АПФ не метаболизируются в печени и выводятся почками в неизменном виде. Липофильные ингибиторы АПФ частично метаболизируются в печени, а также в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и внесосудистых тканях с образованием активных метаболитов [26].

Кроме того, среди ингибиторов АПФ различают **лекарства и пролекарства**. Такие ингибиторы АПФ как каптоприл и лизиноприл уже являются активными лекарственными формами. Пролекарства, всасываясь в

ЖКТ, метаболизируются в печени с образованием биологически активных соединений [26].

Следовательно, нарушение гепатоцеллюлярных функций может сказаться на эффектах лекарственной терапии. Именно этим объясняется тот факт, что применение практически всех ингибиторов АПФ имеет ограничение у пациентов с болезнями печени (табл. 12).

**Таблица 11. Классификация ингибиторов АПФ  
(L.Оrie, 1994 с дополнениями)**

Класс препаратов	Название препаратов
<b>I класс – липофильные лекарства</b>	<b>Каптоприл</b> Алацелприл Альтиоприл Фентиаприл
<b>II класс – липофильные пролекарства</b>	
а) преимущественно с почечной элиминацией (более 60%)	<b>Эналаприл</b> <b>Квинаприл</b> <b>Периндоприл</b> Цилазаприл Беназеприл Делаприл
б) с двумя основными путями элиминации	<b>Спирраприл</b> Моэксиприл <b>Рамиприл</b> <b>Фозиноприл</b>
в) преимущественно с печеночной элиминацией (более 60%)	Трандолаприл Темокаприл
<b>III класс – гидрофильные лекарства</b>	<b>Лизиноприл</b> Либензаприл Церонаприл

Примечание. Жирным шрифтом выделены ингибиторы АПФ, рекомендованные для лечения пациентов с ХСН (Российские рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, 2007)

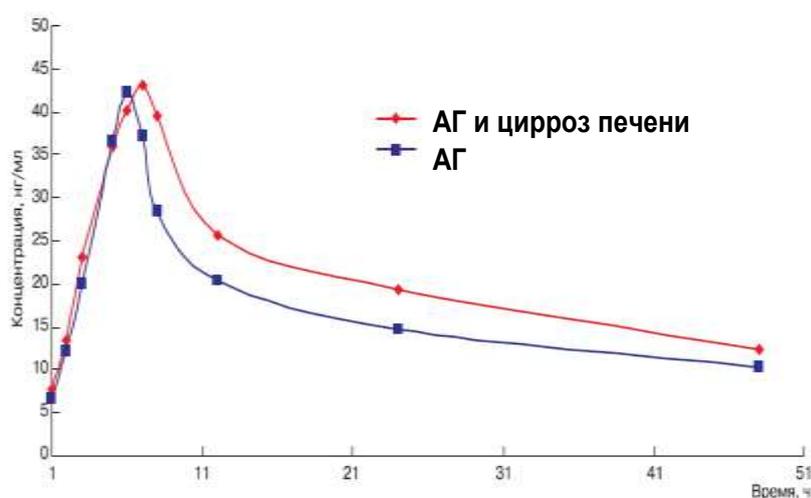
**Таблица 12. Особенности применения ингибиторов АПФ при нарушении функции печени**

Ингибитор АПФ	Изменения фармакокинетики при нарушениях функции печени	Тактика при нарушениях функции печени
Каптоприл	Значительное снижение биотрансформации Увеличение биодоступности	<b>При печеночной недостаточности противопоказан!</b>
Эналаприл Фозиноприл Рамиприл Периндоприл Трандолаприл Цилазаприл Квинаприл	Угнетение превращения пролекарства в активную форму Снижение биотрансформации активного метаболита	<b>Снижение стартовой дозы в 2 раза</b> <b>Тщательный контроль за уровнем АД</b>
Спирраприл	Снижение биодоступности препарата Снижение антигипертензивной эффективности Значительные колебания фармакокинетических параметров	<b>Тщательный контроль за уровнем АД</b>
Лизиноприл	<b>Не метаболизируется в печени</b> <b>Не обладает эффектом первого прохождения через печень</b>	<b>Коррекция дозы при печеночной недостаточности практически не требуется</b>

При тяжелых нарушениях функции печени значительно снижается биотрансформация и увеличивается биодоступность липофильного

каптоприла, в связи с чем его назначение в данной ситуации противопоказано. В свою очередь, эналаприл, фозиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазаприл и квинаприл являются липофильными *пролекарствами*. При хронических заболеваниях печени преобразование пролекарства в активную форму (эналаприлат, фозиноприлат, периндоприлат и т.д.), как и биотрансформация активного метаболита угнетается, что может повлечь за собой значимые изменения гемодинамики. В связи с этим при хронических гепатитах в активной фазе, циррозах печени необходимо уменьшение стартовой дозы этих ингибиторов АПФ вдвое и тщательный контроль артериального давления в дальнейшем. Единственный ингибитор АПФ, который не подвергается метаболизму в печени и не обладает эффектом первого прохождения через печень – лизиноприл. Лизиноприл является *гидрофильным лекарством*, что определяет его преимущества перед другими ингибиторами АПФ при болезнях печени.

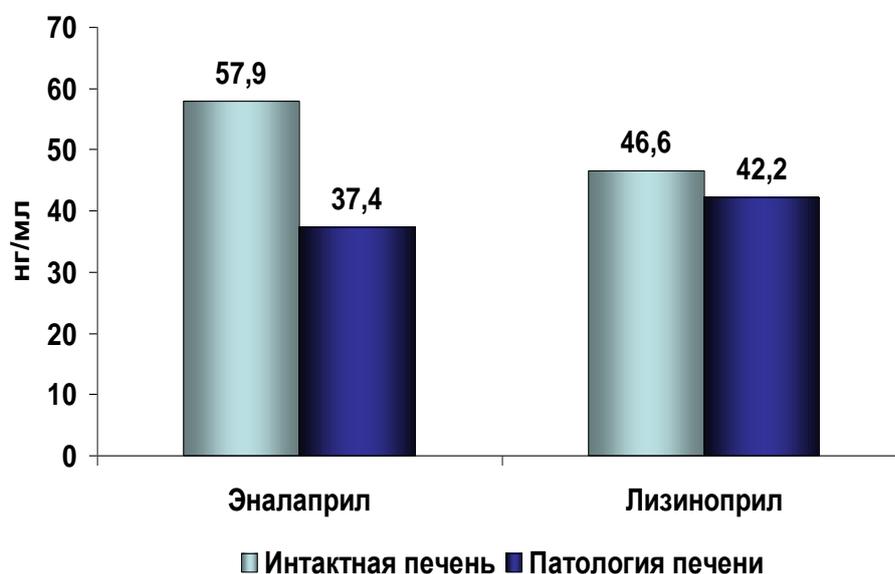
Фармакокинетика лизиноприла практически не меняется при нарушениях функции печени, в связи с чем препарат сохраняет высокую клиническую эффективность у пациентов с печеночной недостаточностью (рис. 15).



Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Атмосфера-кардиология 2006;3:10-18

**Рисунок 15. Фармакокинетика лизиноприла при циррозе печени**

При нарушении функции печени концентрация лизиноприла в крови значимо не меняется, что отличает препарат от других ингибиторов АПФ (рис. 16).



Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А. с соавт. Атмосфера, Кардиология. 2006, №3,10.

**Рисунок 16. Изменение  $C_{\max}$  лизиноприла у пациентов с патологией печени**

Кроме того, лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением ангиотензин-превращающего фермента, не взаимодействует с другими лекарственными средствами, что очень важно для пациента с ХСН, получающего большое количество препаратов.

Таким образом, применение ингибиторов АПФ у больных с ХСН и заболеваниями печени не противопоказано, но требует осторожности и тщательного контроля за гемодинамикой.

## **2.5. Особенности применения $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени**

Согласно современным рекомендациям для терапии ХСН рекомендованы всего четыре  $\beta$ -адреноблокатора: бисопролол, метопролола

сукцинат, карведилол и небиволол. Каждый из них обладает индивидуальными фармакокинетическими особенностями, которые следует учитывать при заболеваниях печени (табл.13).

**Карведилол** метаболизируется преимущественно в печени с образованием активных метаболитов. При нарушениях функции печени уменьшается эффект первого прохождения, что приводит к увеличению биодоступности препарата на 80%. Учитывая возможность неблагоприятного влияния карведилола на частоту сердечных сокращений и гемодинамику, препарат **противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности.**

Для **небиволола** также характерен эффект первого прохождения через печень и значительное увеличение биодоступности при нарушении ее функции [27]. Так же как карведилол, небиволол **противопоказан при печеночной недостаточности.**

**Метопролол** в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень. Однако его сывороточная концентрация подвержена значительным индивидуальным колебаниям и у разных больных может различаться в 17 раз, что часто детерминировано генетическими особенностями. Тем не менее при заболеваниях печени с учетом увеличения биодоступности и времени периода полувыведения необходимо **снижение стартовой дозы и строгий контроль за числом сердечных сокращений (ЧСС) и уровнем артериального давления (АД) [28].**

**Таблица 13. Особенности применения  $\beta$ -адреноблокаторов при нарушении функции печени**

$\beta$ -адреноблокатор	Изменения фармакокинетики при нарушениях функции печени	Тактика при нарушениях функции печени
Карведилол	Уменьшение эффекта первого прохождения Увеличение биодоступности на 80%	<b>Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности</b>
Небиволол	Уменьшение эффекта первого прохождения Значительное увеличение биодоступности	<b>Противопоказан при печеночной недостаточности</b>
Метопролола сукцинат	Увеличение биодоступности Удлинение периода полувыведения	<b>Уменьшение стартовой дозы Контроль за ЧСС и АД</b>
Бисопролол	Двойной путь выведения (50/50 = печень/почки) Минимальный эффект первого прохождения	<b>Коррекция дозы при печеночной недостаточности практически не требуется</b>

Отличительная особенность **бисопролола**, позволяющая относительно безопасно применять его при печеночной недостаточности – двойной сбалансированный (50/50) путь выведения (рис.17). Эффект первого прохождения через печень у бисопролола минимален и составляет около 10% [29]. Следовательно, у пациентов с сочетанием **ХСН и печеночной дисфункции коррекция дозы бисопролола практически не требуется.**

**Бисопролол:  
двойной сбалансированный путь  
выведения**



**Рисунок 17. Фармакокинетика бисопролола**

Таким образом, при наличии нарушений функции печени **предпочтение следует отдавать бисопрололу**. Возможен прием метопролола сукцината под контролем гемодинамических параметров. Карведилол и небиволол в данной ситуации противопоказаны.

**2.6. Применение антагонистов альдостерона при хронической  
сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими  
заболеваниями печени**

Наличие отечно-асцитического синдрома является абсолютным показанием для применения **спиронолактона** как при ХСН, так и при хронических заболеваниях печени. Один из патогенетических механизмов асцита при циррозе печени – уменьшение эффективного, участвующего в циркуляции, объема плазмы, который депонируется в брюшной полости. Снижение объема циркулирующей крови запускает каскад активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что и определяет необходимость применения антагонистов альдостерона у пациентов с циррозом печени.

Следует помнить, что для длительной терапии отечно-асцитического синдрома при циррозе печени спиронолактон применяется в дозе 75 – 100 мг/сутки [30]. Однако при ХСН спиронолактон используется в

комбинации с ингибиторами АПФ или АРА, что может способствовать развитию гиперкалиемии. Вероятно, при сочетанной патологии поддерживающая доза антагониста альдостерона не должна превышать 50 мг/сутки.

## **2.7. Особенности применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени**

**Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.** Гипотиазид применяется, как правило, в качестве стартовой диуретической терапии у пациентов с II ФК ХСН и признаками задержки жидкости. При III - IV ФК ХСН гипотиазид используется в комбинации с представителями других классов диуретиков: петлевыми, антагонистами альдостерона и ингибиторами карбоангидразы. Гипотиазид практически не метаболизируется в печени, более 95% препарата выводится почками. В связи с этим заболевания печени не являются противопоказанием для назначения гипотиазида. Однако для лечения ХСН необходимо применение достаточно высоких доз препарата: от 25 до 100 мг/сутки. Использование гипотиазида в таких дозах может сопровождаться возникновением водно-электролитных нарушений, которые у пациентов с печеночной недостаточностью увеличивают риск развития печеночной комы. Следовательно, у больных с печеночной недостаточностью терапию гипотиазидом следует проводить **под тщательным контролем уровня электролитов крови.**

У пациентов с I - II ФК ХСН возможно использование индапамида. Однако при наличии тяжелой печеночной недостаточности индапамид может спровоцировать развитие печеночной энцефалопатии. В данной ситуации прием индапамида следует немедленно прекратить.

**Петлевые диуретики** – основа лечения отечного синдрома как при ХСН, так и при циррозе печени. Согласно современным рекомендациям для

терапии ХСН применяются четыре петлевых диуретика – фуросемид, торасемид, этакриновая кислота и буметанид.

В реальной клинической практике достаточно часто используется фуросемид. Однако следует помнить, что при печеночной недостаточности замедляется всасывание и скорость элиминации фуросемида. Кроме того, фуросемид частично метаболизируется в печени и при печеночной недостаточности его биотрансформация нарушается. В результате диуретический эффект препарата уменьшается и для достижения ожидаемого диуретического эффекта требуется увеличение дозы [31]. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение высоких доз фуросемида может привести к гипонатриемии и спровоцировать развитие печеночной энцефалопатии [26] (табл.14).

В настоящее время среди всех петлевых диуретиков для лечения больных сердечной недостаточностью препаратом первого ряда является торасемид (Диувер). Торасемид обладает целым рядом преимуществ перед другими представителями этого класса как при лечении ХСН, так и при циррозе печени с отечно-асцитическим синдромом.

У пациентов с циррозом печени торасемид продемонстрировал более высокую, чем у фуросемида диуретическую и натрийуретическую активность [32]. Фармакокинетические параметры торасемида при печеночной недостаточности существенно не меняются, возможно лишь небольшое удлинение периода полувыведения препарата (см.табл.14).

Важно и то, что совместное применение торасемида и спиронолактона не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику петлевого диуретика [33].

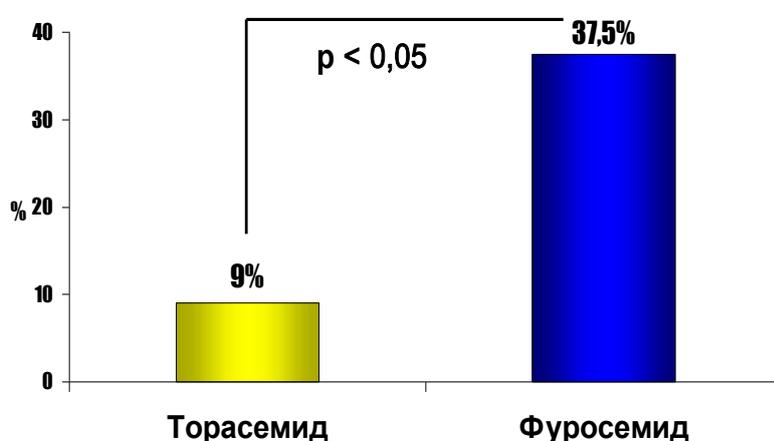
**Таблица 14. Особенности применения петлевых диуретиков при печеночной недостаточности**

Препарат	Изменения фармакокинетики при нарушениях функции печени	Последствия изменений фармакокинетики	Тактика при нарушениях функции печени
Фуросемид	Замедление элиминации Нарушение биотрансформации в печени	Гипонатриемия Развитие печеночной энцефалопатии	Тщательный контроль уровня электролитов
Этакриновая кислота	Нарушение биотрансформации в печени	Гипонатриемия Развитие печеночной энцефалопатии	Тщательный контроль уровня электролитов
Буметанид	Удлинение периода полувыведения	Нарушение водно-электролитного баланса	Тщательный контроль уровня электролитов
<b>Торасемид</b>	Незначительное удлинение периода полувыведения	Редко – нарушение электролитного баланса	<b>Препарат выбора при заболеваниях печени</b> Противопоказан только при печеночной коме!

Фармакологические особенности торасемида позволяют добиться у пациентов с циррозом печени более выраженного в сравнении с фуросемидом диуретического эффекта. В рандомизированном исследовании R. Abecasis и соавторов [34] сравнивалась терапия торасемидом 20 мг/сутки и

фуросемидом 40 мг/сутки в сочетании со спиронолактоном 200 мг/сутки у больных с циррозом печени и асцитом. При неэффективности дозу диуретика увеличивали каждые 3 дня. Применение торасемида сопровождалось более выраженным увеличением диуреза, чем при использовании фуросемида. Кроме того, в группе торасемида увеличение дозы требовалось достоверно реже, чем в группе фуросемида (рис. 18).

### Количество пациентов, у которых потребовалось увеличение дозы диуретика



**Рисунок 18. Сравнительное исследование эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с циррозом печени и асцитом**

Этакриновая кислота является альтернативой для пациентов с непереносимостью фуросемида и торасемида. Кроме того, она может использоваться при развитии рефрактерного к диуретической терапии отечного синдрома в сочетании с торасемидом и фуросемидом. Однако у пациентов с циррозом печени лечение этакриновой кислотой требует тщательного контроля за функцией печени для предупреждения возможного развития печеночной энцефалопатии, а при тяжелой гепатоцеллюлярной недостаточности этакриновая кислота противопоказана (см.табл.14).

Буметанид обладает сопоставимым с фуросемидом диуретическим эффектом. Тем не менее, при тяжелой печеночной недостаточности

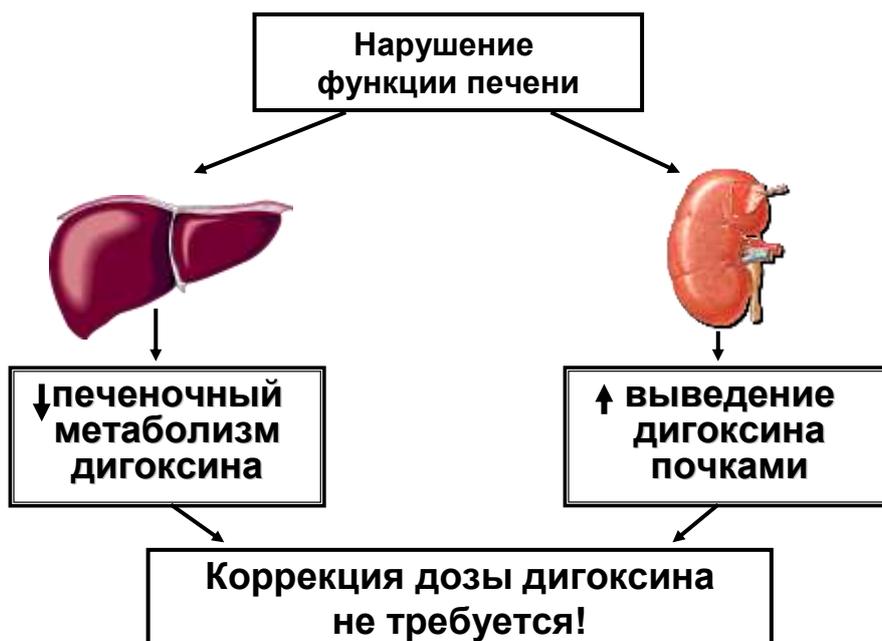
удлиняется период полувыведения препарата и для предотвращения нежелательных явлений необходима коррекция дозы (см.табл.14).

Таким образом, при наличии ХСН, цирроза печени и отечно-асцитического синдрома **предпочтение следует отдавать торасемиду**, что позволяет добиться более значимого результата при использовании меньших доз, а следовательно, с меньшим риском побочных явлений.

**Ингибиторы карбоангидразы** (ацетазоламид - диакарб) используются в качестве вспомогательного средства на фоне активной терапии тиазидными и петлевыми диуретиками. Ацетазоламид не метаболизируется в организме и около 90% его выводится с мочой в течение 24 часов. Однако препарат может способствовать нарушению водно-электролитного обмена, в связи с чем противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности.

## **2.8. Особенности применения сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени**

Согласно современным рекомендациям для лечения пациентов с ХСН в подавляющей большинстве случаев применяется дигоксин. Остальные препараты этого класса имеют значительные ограничения при лечении ХСН. Дигоксин метаболизируется в печени, а его элиминация из организма определяется функцией почек. При нарушении функции печени уменьшение печеночного метаболизма и увеличение концентрации препарата в крови компенсируется усилением почечного выведения. Таким образом, **коррекции дозы дигоксина при заболеваниях печени в большинстве случаев не требуется** (рис. 19). Тем не менее, при тяжелой гепатоцеллюлярной недостаточности необходимы осторожность и наблюдение за пациентом для своевременного выявления признаков гликозидной интоксикации.



**Рисунок 19. Фармакокинетика дигоксина при печеночной недостаточности**

### **2.9. Особенности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с хроническими заболеваниями печени**

Согласно современным рекомендациям при ХСН предпочтение следует отдавать трем представителям класса АРА: кандесартану, валсартану и лозартану.

При использовании АРА у пациентов с ХСН и заболеваниями печени необходимо учитывать, что для этих препаратов характерен преимущественно печеночный путь элиминации (табл. 15) [35,36,37].

**Таблица 15. Особенности фармакокинетики АРА,  
рекомендованных для лечения ХСН**

Препарат	Пути элиминации: почки/ <b>печень</b>
Кандесартан	33/ <b>67</b>
Валсартан*	30/ <b>70</b>
Лозартан	35/ <b>65</b>

\* - валсартан практически полностью выводится из организма с желчью и калом.

Изменения фармакокинетики и тактика врача при использовании АРА у пациентов с ХСН и патологией печени представлены в таблице 16 [38,39,40].

Учитывая незначительные изменения фармакокинетики, при любой тяжести печеночной недостаточности предпочтение следует отдавать кандесартану.

Таким образом, лечение ХСН при сопутствующих хронических заболеваниях печени должно проводиться согласно современным рекомендациям, однако необходимо учитывать возможность развития нарушений метаболизма лекарственных средств, используемых для терапии сердечной недостаточности.

**Таблица 16. Особенности применения АРА при нарушении функции печени**

Препарат	Изменения фармакокинетики при нарушениях функции печени	Тактика при нарушениях функции печени
Кандесартан	Умеренная печеночная недостаточность: удлинение периода полувыведения, увеличение концентрации препарата в крови на 20 – 23%	<b>Коррекция дозы не требуется</b>
	Холестаз и тяжелая печеночная недостаточность	<b>Стартовая доза не должна превышать 4 мг/сутки</b>
Валсартан	Легкая и умеренная печеночная недостаточность	<b>Суточная доза валсартана не должна превышать 80 мг</b>
	Тяжелая печеночная недостаточность: увеличение в 2 раза биодоступности и AUC	<b>Применение противопоказано!</b>
	Холестаз: повышение концентрации препарата в крови	<b>Применение противопоказано!</b>
Лозартан	Умеренная и тяжелая печеночная недостаточность: увеличение биодоступности в 2 раза, снижение клиренса на 50%, повышение концентрации препарата в крови	<b>Требуется снижение дозы, при тяжелых нарушениях функции печени – противопоказан!</b>

Примечание: AUC – площадь под кривой «концентрация-время»

## Глава 3. Хроническая сердечная недостаточность и патология почек

ХСН и патологические изменения в почках тесно взаимосвязаны. Недаром существует понятие кардиоренального континуума: начало и развитие почечной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний имеют практически одновременное и однонаправленное развитие (рис. 20).

Более того, хронические болезни почек достаточно часто приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений, а, любая кардиальная патология, в том числе ХСН, в свою очередь, сопровождается развитием почечной дисфункции.



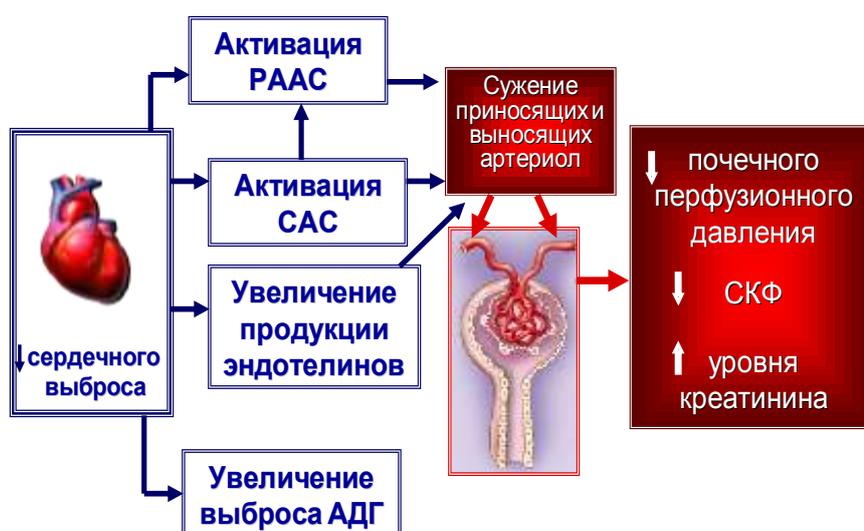
Адаптировано из Samak MJ and Levey AS., 2000

Рисунок 20. Кардиоренальный континуум

### 3.1. Основные механизмы развития дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности

Одним из пусковых механизмов развития почечной дисфункции при ХСН является снижение сердечного выброса (рис. 21). В ответ на это «срабатывают» компенсаторные механизмы, в частности, активация нейрогормональных систем: симпато-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), увеличение высвобождения антидиуретического гормона (АДГ) и эндотелинов [41].

Увеличение активности САС сопровождается стимуляцией  $\alpha$ -адренорецепторов и сужением афферентных и эфферентных артериол, что закономерно приводит к снижению почечного кровотока. Кроме того, активация  $\alpha$ -адренорецепторов в базальной мембране проксимальных канальцев увеличивает реабсорбцию воды [42]. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата увеличивает выброс ренина и стимулирует активность РААС [43].



**Рисунок 21. Основные механизмы развития почечной дисфункции при ХСН**

Кроме того, активация РААС происходит в ответ на снижение давления в афферентных артериолах в результате уменьшения сердечного выброса. Под влиянием ангиотензина II повышается сопротивление сосудов почек, особенно эфферентных артериол, что также приводит к редукции почечного кровотока.

Роль АДГ в генезе почечной дисфункции двояка. С одной стороны, АДГ увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубочках и суживает почечные артериолы. С другой стороны, сосуды почек малочувствительны к вазоконстрикторному действию АДГ, поскольку одновременно гормон

стимулирует образование в почках простагландинов с сосудорасширяющим эффектом [42].

Увеличение содержания эндотелинов при ХСН сопровождается системным спазмом сосудов, что может усиливать эффекты других нейрогормонов и способствовать дальнейшему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [42].

Чрезмерная активация нейрогормональных систем сопровождается закономерной контрактивацией защитных механизмов. Однако в условиях тяжелой ХСН эффекты натрийуретических пептидов и простагландинов оказываются недостаточными для преодоления прогрессирования почечной дисфункции.

Таким образом, результатом нейрогормональной активации при ХСН становится снижение почечного перфузионного давления, снижение скорости клубочковой фильтрации и нарушение почечной функции вплоть до развития хронической почечной недостаточности.

Кроме того, у части пациентов с ХСН почечная дисфункция может быть следствием **ишемической болезни почек (ИБП)** или ишемической нефропатии - прогрессирующей патологии почек, обусловленной двусторонним атеросклеротическим стенозом почечных артерий или стенозом главной артерии единственной почки. ИБП развивается, как правило, у пожилых пациентов с распространенным атеросклерозом и проявляется реноваскулярной артериальной гипертензией и почечной недостаточностью [44]. ИБП диагностируется у 15 -20% больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Основные клинические проявления, позволяющие диагностировать ИБП:

- появление артериальной гипертензии (АГ) в возрасте старше 55 лет;
- АГ трудно поддается коррекции даже несколькими антигипертензивными препаратами;
- шум при аускультации в эпигастральной области;

- почечная недостаточность неясного генеза;
- рост уровня креатинина сыворотки крови при назначении ингибиторов АПФ и АРА;
- признаки атрофии почки или выраженная асимметрия размеров почек по данным инструментальных методов исследования;
- рецидивы отека легких;
- признаки распространенного атеросклероза.

В качестве скрининг-теста для диагностики ИБП применяется ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий. Возможно использование радиоизотопной сцинтиграфии с одновременным проведением пробы с каптоприлом или магнитно-резонансной ангиографии с контрастом (гадолинием). Самым информативным методом выявления ИБП является спиральная компьютерная ангиография с применением йодсодержащих контрастов [45,46].

Консервативная терапия ИБП малоэффективна. Улучшение прогноза возможно при проведении ранней, до развития выраженной ХПН, хирургической реваскуляризации почечной артерии.

Нарушение функции почек у больных с ХСН, особенно в пожилом возрасте, может быть связано с сопутствующими хроническими болезнями почек: хроническим пиелонефритом, анальгетической или диабетической нефропатией и др. [47,48].

### **3.2. Диагностика дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности**

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Существует несколько методов для определения СКФ, каждый из которых имеет преимущества и недостатки:

1) определение СКФ с использованием пробы Реберга-Тареева. Данный метод достаточно обременителен для пациента, так как требует сбора мочи в течении суток на фоне определенной водной нагрузки. Кроме того,

проведение пробы предполагает стабильное состояние пациента [49]. В связи с этим проба Реберга-Тареева может быть использована в следующих клинических ситуациях:

- беременность;
- крайние значения возраста и размеров тела (кахексия или ожирение);
- тяжелая белково-энергетическая недостаточность;
- заболевания скелетных мышц;
- параплегия, тетраплегия;
- вегетарианская диета;
- острая почечная недостаточность (быстро меняющаяся функция почек);
- назначение нефротоксичных препаратов.

2) формула Cockcroft – Gault (Кокрофта – Голта) – предназначена для оценки клиренса креатинина (КК). В данной формуле не учитывается канальцевая секреция, в связи с чем результаты могут превышать истинные значения СКФ на 23%. Кроме того, результаты расчета КК могут быть недостаточно точными у пожилых и лиц с ожирением [49]. Тем не менее, данный метод оценки функции почек является одним из самых точных и доступных (рис. 22).

3) формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) – может быть использована у пациентов среднего возраста, ее не следует применять у лиц моложе 18 лет и старше 70 лет [49].

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

Для женщин результат умножают на коэффициент 1,21.

Для мужчин:

$$\text{КК, мл/мин} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

Для женщин:

$$\text{КК, мл/мин} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,85}$$

**NB!** Формула Кокрофта-Голта применима только для лиц с нормальной или сниженной массой тела. При ожирении вместо фактической массы используется показатель должноствующей массы тела.

Cockcroft D.W., Gault M.H. Nefron 1976;16:31.

## **Рисунок 22. Формула Cockcroft – Gault (Кокрофта-Голта) для расчета клиренса креатинина (КК)**

Диагностика дисфункции почек при ХСН базируется на лабораторных данных:

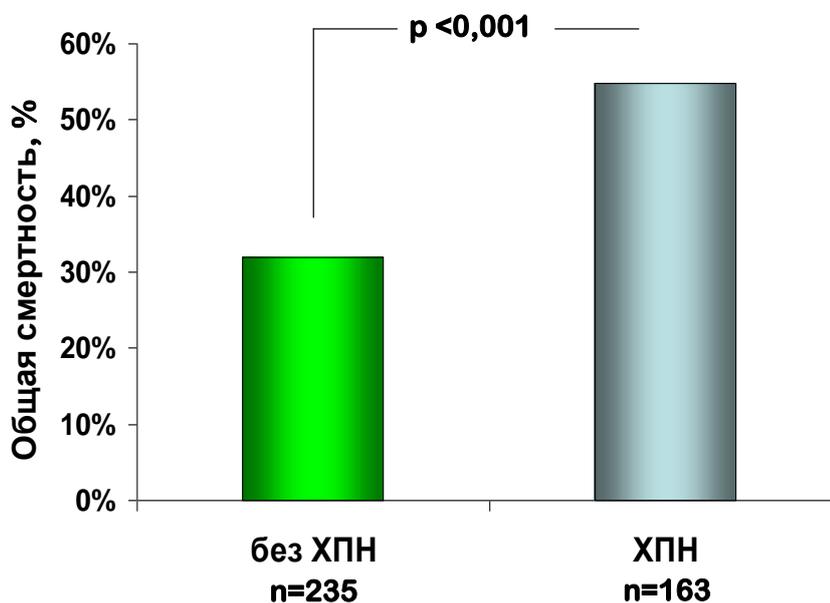
- 1) повышение концентрации креатинина сыворотки крови или уменьшение СКФ (клиренса креатинина) и/или:
- 2) наличие микроальбуминурии (экскреция 30-300 мг альбумина в сутки) или макроальбуминурии (экскреция более 300 мг альбумина в сутки) [47,48].

Повышение креатинина сыворотки выше 132 мкмоль/л у мужчин и 123 мкмоль/л у женщин или снижение клиренса креатинина менее 60 – 70 мл/мин можно расценивать как почечную недостаточность [49,50].

### **3.3. Основные механизмы развития хронической сердечной недостаточности при патологии почек**

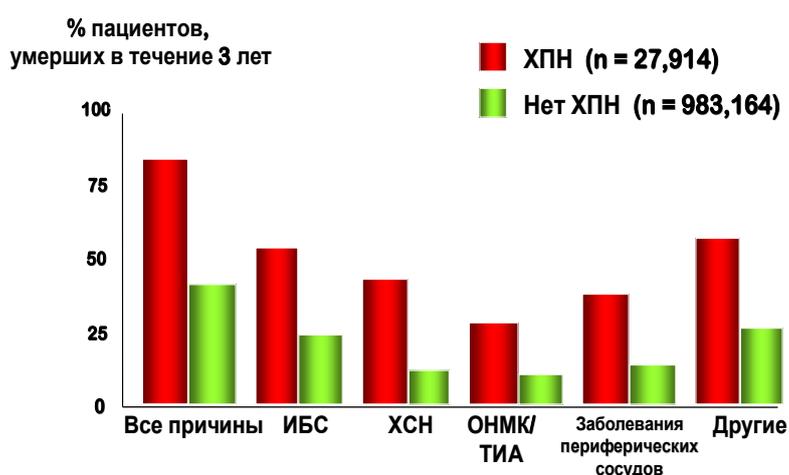
Успехи последних лет в лечении пациентов с хроническими заболеваниями почек несколько изменили структуру развивающихся осложнений и причин смертности этой категории пациентов. В настоящее время до 60% больных с тяжелой почечной патологией умирают не от хронической почечной недостаточности, а от сердечно-сосудистых причин [51,52]. Среди пациентов с ХПН (снижение СКФ менее 60 мл/мин)

смертность от ИБС, инсульта и ХСН значительно выше, чем у лиц без ХПН (рис.23) [53]. Кроме того, у пациентов с ХСН присоединение ХПН значительно увеличивает смертность (рис.24).



Cohen N. et al. Clin Nephrol 2004;61(3):177—184.

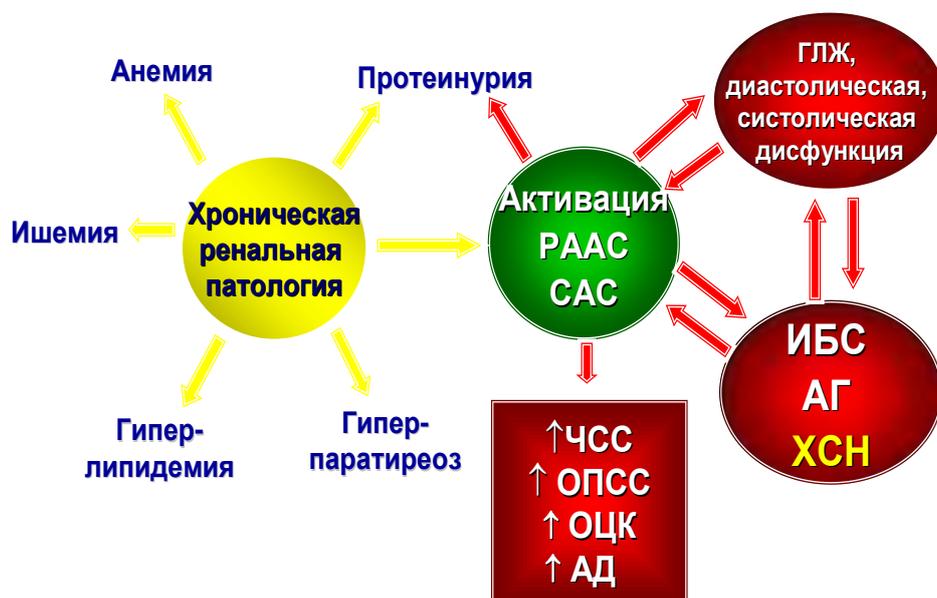
**Рисунок 23. Влияние ХПН на прогноз больных с ХСН (398 больных с ХСН II—IV NYHA, продолжительность наблюдения - 43 месяца)**



Collins A.J. Kidney Int 2003; 64(Suppl 87):S24-S31

**Рисунок 24. Сердечно-сосудистая смертность при СКФ 15 – 59 мл/мин**

Механизмы развития кардиальной патологии при ХПН достаточно сложны (рис. 25).



**Рисунок 25. Патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых расстройств при хронической ренальной патологии**

Патологический процесс в почках является стимулом для активации РААС и САС, что сопровождается повышением периферического сосудистого сопротивления, увеличением ЧСС, повышением АД. Гемодинамические сдвиги приводят к ремоделированию миокарда ЛЖ и сосудов. Кроме того, соответствующий вариант изменения геометрии сердца и нарушения функции миокарда во многом определяется степенью ХПН.

Основные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при хронической ренальной патологии:

**1) гипертрофия миокарда ЛЖ:** частота ее выявления колеблется от 25% до 50% в зависимости от степени ХПН и может достигать 95% у диализного контингента больных [54,55,56]. У пациентов с начальной и выраженной ХПН диагностируется преимущественно концентрическая гипертрофия ЛЖ; при терминальной ХПН в большинстве случаев выявляется эксцентрическая

гипертрофия ЛЖ. Механизмов развития гипертрофии миокарда ЛЖ при ХПН множество. Основные из них:

- активация РААС и САС;
- для концентрической гипертрофии – артериальная гипертрофия и хроническая перегрузка ЛЖ давлением;
- для эксцентрической гипертрофии – перегрузка ЛЖ объемом на фоне гипернатриемии, анемии, а также артериальная гипертония. Анемия является одним из важных патогенетических факторов развития эксцентрической гипертрофии и, в дальнейшем, дилатации ЛЖ. В ответ на гипоксию тканей, возникающую в связи с анемией, снижается периферическое сосудистое сопротивление и активируется САС с увеличением ЧСС, сердечного выброса и минутного объема. В результате увеличивается преднагрузка на миокард и развивается гипертрофия ЛЖ.
- одним из негемодинамических механизмов формирования гипертрофии ЛЖ являются нарушения фосфорно-кальциевого обмена и вторичный гиперпаратиреоз [57,58,59,60].

**2) ишемия миокарда.** Природа ее двояка:

- некоронарогенная ишемия, связанная с уменьшением плотности капилляров на единицу поверхности миокарда вследствие его гипертрофии. Кроме того, при ХПН развивается диффузный интерстициальный фиброз миокарда. В результате увеличивается расстояние между миоцитами и кровоснабжающими их сосудами микроциркуляции. Важную роль играет и структурная перестройка самих сосудов: разрастание соединительной ткани в сосудистой стенке, гипертрофия гладкомышечного слоя меди и утолщение интимы [61,62].
- ишемическая болезнь сердца: ко времени начала диализа выявляется у 41-55% больных, а в процессе диализного лечения развивается de novo еще в 12% случаев [63,64]. Нарушение функции почек, как правило, сопровождается атерогенными изменениями липидного спектра. Уремии сопутствует оксидативный стресс и системное хроническое воспаление, что

приводит к усиленному образованию атерогенных окисленных липопротеидов низкой плотности. Кроме того, повышается уровень триглицеридов. Совокупность этих факторов способствует прогрессированию атеросклеротического процесса.

**3) недостаточность кровообращения:** закономерным результатом гипертрофии и ишемии миокарда ЛЖ является развитие нарушений диастолической и систолической функции сердца. Диастолическая сердечная недостаточность диагностируется, как правило, на начальных этапах формирования ХПН. По мере прогрессирования почечной дисфункции формируется наиболее неблагоприятный «рестриктивный» тип диастолических нарушений, который сочетается со снижением сократительной функции миокарда. Следовательно, при тяжелой ХПН часто имеет место систоло-диастолическая сердечная недостаточность. Развитие ХСН оказывает неблагоприятное влияние на прогноз пациентов с ХПН, значительно уменьшая продолжительность их жизни. Так, к началу гемодиализа риск смерти у больных с ХСН и ХПН возрастает до 93%.

Таким образом, хронические заболевания почек являются фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ХСН.

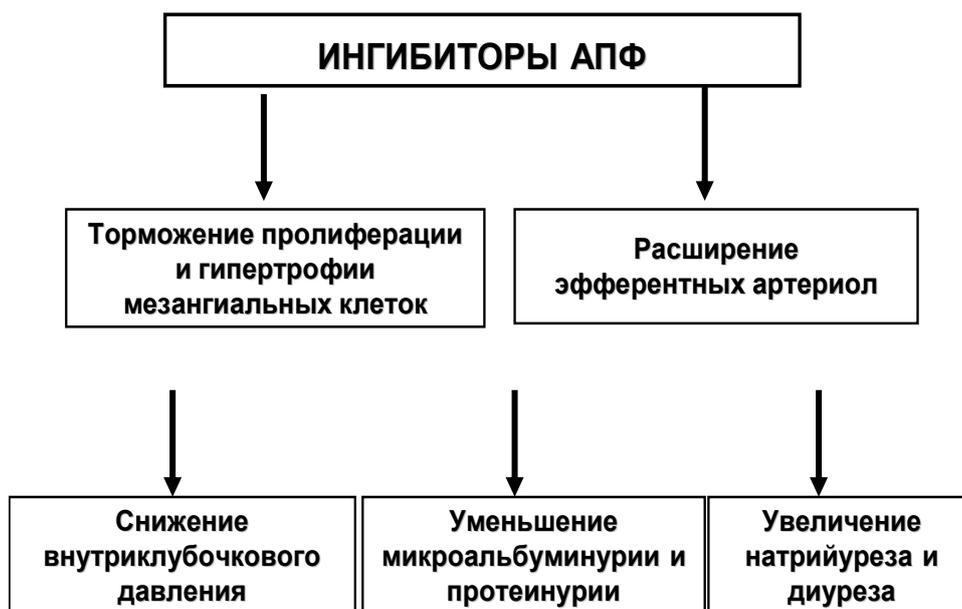
Тем не менее, терапия ХСН у пациентов с почечной дисфункцией должна проводиться по тем же принципам, что и у больных без нее. Однако применение практически всех препаратов, являющихся базисными для лечения ХСН, требует от врача знаний их фармакокинетики и фармакодинамики. Недооценка (игнорирование) фармакологических особенностей препаратов нередко является причиной ухудшения состояния и прогноза у пациентов с почечной дисфункцией и ХСН.

### **3.4. Особенности применения ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

Роль РААС в возникновении и прогрессировании почечной дисфункции хорошо известна: патологическая нейрогормональная активация

приводит к развитию внутриклубочковой гипертензии, повышению клубочковой фильтрации и проницаемости, развитию микроальбуминурии, а в дальнейшем и макроальбуминурии. Кроме того, ангиотензин II и альдостерон активируют клеточную пролиферацию и выработку компонентов внеклеточного матрикса, ускоряя прогрессирование нефросклероза [64].

В связи с этим ключевую позицию в терапии кардиальной патологии при болезнях почек занимают блокаторы РААС, в частности, ингибиторы АПФ, нефропротективный эффект которых хорошо известен и доказан многочисленными крупными клиническими исследованиями. Блокада эффектов ангиотензина II обеспечивает расширение выносящих артериол, снижение внутриклубочкового давления, а также торможение пролиферации мезангиальных клеток (рис. 26).



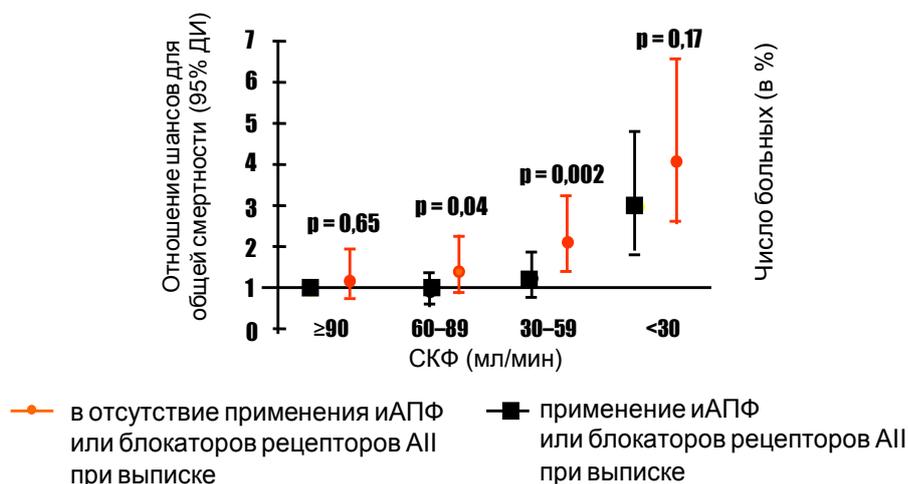
**Рисунок 26. Основные нефропротективные эффекты иАПФ**

Позитивные нейрогормональные и тканевые эффекты ингибиторов АПФ обеспечивают улучшение прогноза при наличии ХПН. Так, согласно результатам исследования Minnesota Heart Survey применение ингибиторов АПФ или АРА сопровождалось достоверным снижением смертности пациентов с ХПН и ХСН (рис. 27) [65].

## Minnesota Heart Survey

4926 больных, госпитализированных по поводу ХСН

Смертность после выписки из стационара  
(при средней длительности наблюдения 15 мес)



**Рисунок 27. Эффективность воздействия на РААС у больных с ХСН и ХПН**

В то же время, важным условием безопасности терапии ингибиторами АПФ больных с ХПН является обязательный контроль уровня креатинина, калия сыворотки крови и СКФ. Проблема возникновения осложнений на фоне использования блокаторов РААС у этой категории пациентов отчасти обусловлена, как ни парадоксально, эффектами, являющимися позитивными при отсутствии тяжелой патологии почек. Безусловно, нефропротективный эффект ингибиторов АПФ очевиден, однако у части пациентов расширение выносящих артериол сопровождается резким (более 15%) снижением клубочковой фильтрации и развитием тяжелой почечной дисфункции вплоть до острой почечной недостаточности (рис. 28) [66].



**Рисунок 28. Эффекты ингибиторов АПФ при ХПН**

Кроме того, ингибиторы АПФ могут приводить к выраженному снижению АД и провоцировать преренальную острую почечную недостаточность (ОПН).

К факторам риска развития ОПН при лечении ингибиторами АПФ относятся:

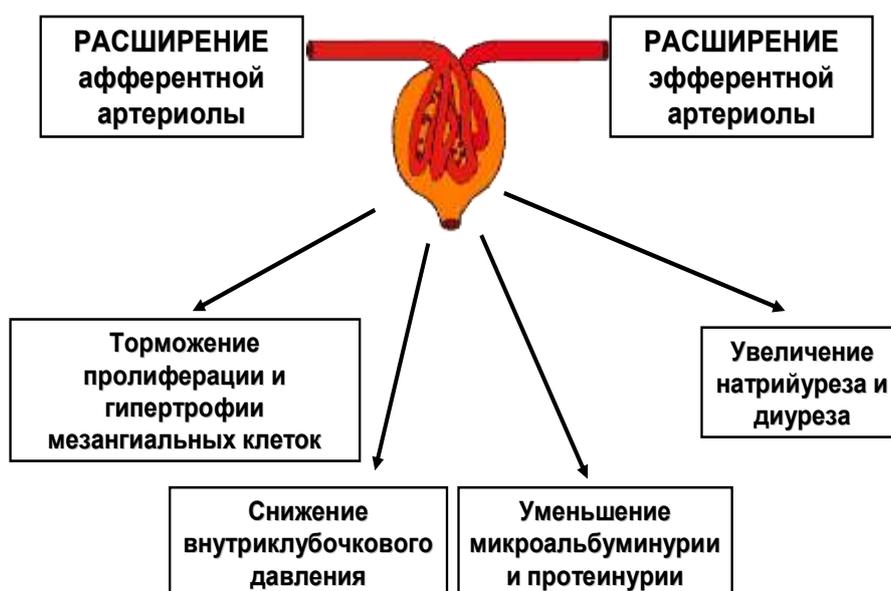
- тяжелая сердечная недостаточность;
- предшествующая длительная терапия диуретиками;
- нефроангиосклероз;
- системный (распространенный) атеросклероз;
- реноваскулярная гипертония;
- нарушение функции почек до начала терапии ингибиторами АПФ;
- гипотония;
- сахарный диабет;
- использование вазодилататоров;
- недавнее снижение объема циркулирующей крови (рвота, диарея).

Безусловно, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки являются абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ.

Для предупреждения развития ОПН при использовании ингибиторов АПФ необходимо соблюдение условий:

- 1) не следует применять мочегонные препараты в день первого назначения ингибитора АПФ. Это позволит избежать резкого уменьшения объема циркулирующей крови;
- 2) первую дозу ингибитора АПФ предпочтительно назначить на ночь с целью снижения риска индивидуальной реакции АД (развития гипотонии) у больного [67].

Тем не менее, наличие как ХСН, так и ХПН является показанием для назначения ингибиторов АПФ. Основной целью терапии данным классом препаратов является снижение не АД, а протеинурии. Кроме того, ингибиторы АПФ тормозят пролиферацию и гипертрофию клеток мезангия, способствуют снижению внутриклубочкового давления, увеличению натрийуреза (рис. 29).



**Рисунок 29. Основные механизмы ренопротективного действия ингибиторов АПФ**

В связи с этим блокаторы РААС используются не только у пациентов с артериальной гипертонией, но и при нормальном уровне АД. Применение ингибиторов АПФ и АРА позволяет отдалить наступление терминальной стадии почечной недостаточности на 5 - 7 лет.

В то же время следует помнить, что у пациентов с ХПН при СКФ менее 50 мл/мин риск нежелательных явлений на фоне приема ингибиторов АПФ значительно возрастает. Однако при этом требуется не отмена препарата, а тщательный мониторинг уровней сывороточного креатинина и калия. Контроль состояния почечной функции и электролитного состава проводится:

- непосредственно перед назначением ингибитора АПФ;
- через 7 – 10 дней после начала лечения;
- перед каждым увеличением дозы ингибитора АПФ;
- в дальнейшем не реже 1 раза в месяц.

Требования к ведению пациентов с тяжелой ХПН более жесткие. При СКФ менее 30 мл/мин ингибиторы АПФ можно назначить только в стационаре, а контроль креатинина и калия рекомендуется осуществлять ежедневно [68].

Если на фоне терапии уровень калия превышает 5,6 ммоль/л, необходимо немедленно отменить ингибитор АПФ.

При лечении ингибиторами АПФ возможно увеличение уровня креатинина. Умеренное его повышение – не более 30% от исходного уровня – можно расценивать как положительный ответ на лечение. Это объясняется перестройкой почечной гемодинамики и устранением клубочковой гипертензии. В то же время необходимо помнить, что рост креатинина на 20% и более в течение нескольких дней применения ингибитора АПФ может свидетельствовать о возможном недиагностированном стенозе почечной артерии [41]. В данной ситуации следует исключить стеноз с помощью ультразвуковых и других методов диагностики. При повышении уровня

креатинина на 30 – 50% от исходного дозу препарата уменьшают вдвое, а если через 2 месяца уменьшения уровня креатинина не отмечается, ингибитор АПФ отменяют. Рост креатинина на 50% от исходного свидетельствует о резкой дестабилизации почечной гемодинамики, критическом падении клубочкового давления, что требует немедленной отмены препарата и исключения стеноза почечной артерии (табл. 17).

**Таблица 17. Тактика врача при росте уровня креатинина у пациентов с ХПН на фоне назначения ингибиторов АПФ**

Степень повышения уровня креатинина	Врачебная тактика
Не более 30% от исходного	1) Контроль уровня креатинина в течение нескольких дней 2) Исключение стеноза почечной артерии
30 – 50% от исходного	1) Стартовая доза ингибитора АПФ уменьшается в 2 раза 2) Наблюдение в течение 2 месяцев 3) При отсутствии снижения уровня креатинина – ингибитор АПФ отменяют
Более 50% от исходного	1) Немедленная отмена ингибитора АПФ 2) Исключение стеноза почечной артерии

Фармакологические свойства разных ингибиторов АПФ несколько отличаются, что позволяет выделить наиболее безопасные препараты для лечения больных с почечной дисфункцией. Как известно, практически все ингибиторы АПФ выводятся почками (табл. 18). Тем не менее это не является противопоказанием для использования их у пациентов с ХПН. В то

же время следует помнить, что применение при нарушении функции почек **каптоприла, лизиноприла, эналаприла и квинаприла** может сопровождаться замедлением экскреции и повышением сывороточной концентрации препаратов. Результатом таких фармакокинетических изменений станет дестабилизация гемодинамики [69,70,71].

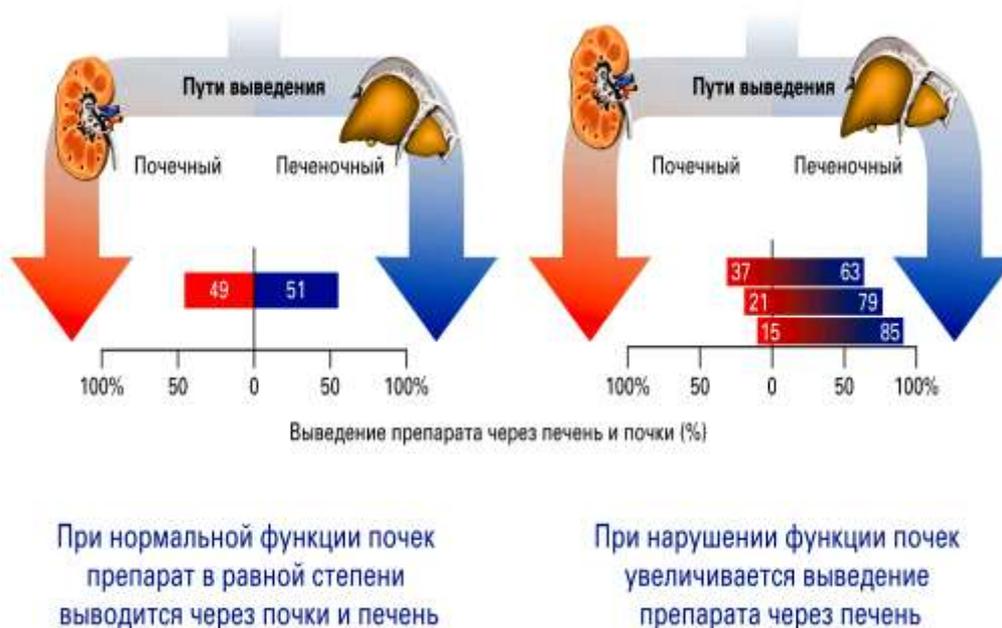
**Таблица 18. Фармакокинетические особенности ингибиторов АПФ**

Препарат	Пути элиминации: почки/печень
<b>Фозиноприл</b>	<b>50/50</b>
<b>Спирраприл</b>	<b>50/50</b>
Каптоприл	Почки – 100%
Эналаприл	Почки – 100%
Периндоприл	Почки – 100%
Квинаприл	Почки – 100%
Лизиноприл	Почки – 100%
Рамиприл	70/30

**С учетом этого при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин стартовые дозы этих препаратов должны быть меньше на 50%. При ХПН увеличивается интенсивность и длительность ингибирования сывороточного АПФ периндоприлом, поэтому доза препарата в данной ситуации определяется клиренсом креатинина: при КК 30 – 60 мл/мин. доза периндоприла должна составлять 2 мг/сутки, 15 – 30 мл/мин. – 2 мг через сутки, менее 15 мл/мин. – 2 мг в день сеанса гемодиализа [72].**

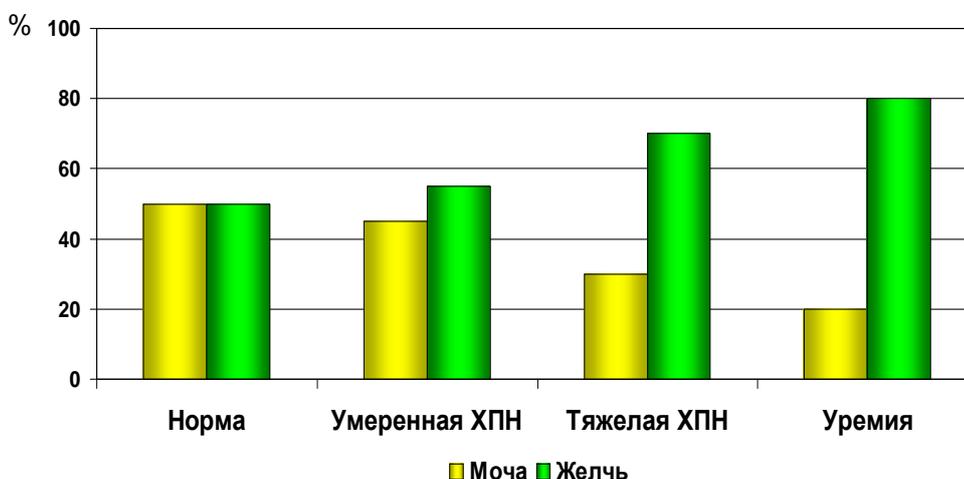
Вероятно, наиболее обоснованным подходом в данной ситуации является назначение ингибиторов АПФ с двойным путем выведения – **фозиноприла и спираприла**. Двойной сбалансированный путь выведения обеспечивает снижение экскреции метаболитов фозиноприла с мочой у

пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью при одновременном увеличении его выведения с желчью (рис. 30) [73].



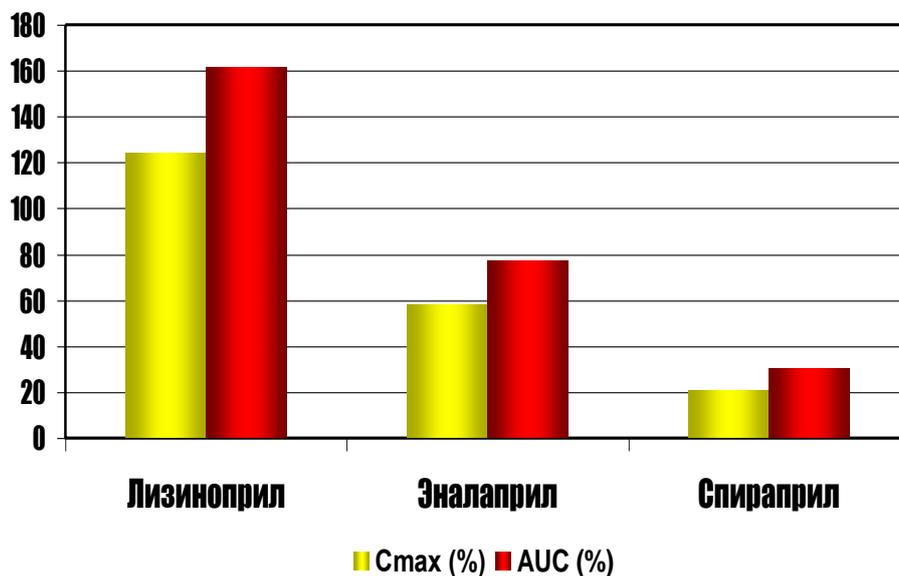
**Рисунок 30. Фармакокинетика фозиноприла в норме и при нарушении функции почек**

В итоге, применение фозиноприла безопасно даже при снижении СКФ менее 15 мл/мин – в этом случае концентрация препарата в крови достоверно не увеличивается (рис. 31).

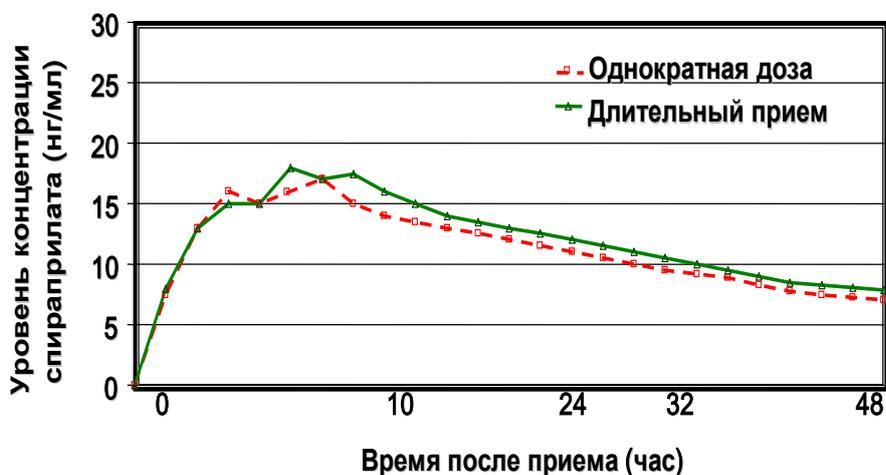


**Рисунок 31. Перераспределение выведения фозиноприла при ХПН**

Применение спираприла также не сопровождается кумуляцией препарата как при умеренной, так и при терминальной ХПН (клиренс креатинина менее 15 мл/мин.) (рис.32,36) [74].



**Рисунок 32. Кумуляция ингибиторов АПФ при ХПН и клиренсе креатинина < 20 мл/мин**



**Рисунок 36. Изменение концентрации спираприла при терминальной ХПН**

Следует отметить, что в российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН **фозиноприл и спираприл** отнесены к препаратам первого ряда у пациентов с ХСН и почечной дисфункцией.

### **3.5. Особенности применения $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

Возможность и тактика применения  $\beta$ -адреноблокаторов при хронических заболеваниях почек, ХПН и ХСН остаются спорным вопросом и удивляют полярностью мнений. Существует точка зрения, что под действием этих препаратов (за исключением новых поколений с вазодилатирующими свойствами) повышается реабсорбция натрия и снижается перфузия почек (приблизительно на 10%) [41]. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы могут способствовать развитию гиперкалиемии у пациентов с тяжелой ХПН за счет нарушения проницаемости клеточных мембран для калия. С другой стороны, липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, применяемые для лечения ХСН (метопролола сукцинат, карведилол и небиволол), метаболизируются печенью и **коррекции их дозы при ХПН не требуется.**

Более того, за счет выраженного связывания с белками плазмы крови карведилол не проходит через диализную мембрану, что обеспечивает стабильный эффект у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Единственным исключением является амфотильный бисопролол. Применение его при тяжелой ХПН может сопровождаться удлинением периода полувыведения более, чем в 2 раза. Именно поэтому **при СКФ менее 20 мл/мин доза бисопролола не должна превышать 10 мг [75].**

### **3.6. Особенности применения антагонистов альдостерона при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

Применение спиронолактона, особенно в комбинации с ингибиторами АПФ, при наличии почечной дисфункции требует тщательного контроля уровня калия. При СКФ более 60 мл/мин стартовая доза спиронолактона не должна превышать 50 мг/сутки, от 30 до 59 мл/минуту – 25 мг/сутки (табл. 19).

Кроме того, если на фоне применения антагониста альдостерона уровень калия достигает значений 5 – 5,5 ммоль/л, дозу препарата следует уменьшить вдвое, а при уровне калия более 5,5 ммоль/л – спиронолактон необходимо отменить.

### **3.7. Особенности применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

**Тиазидные диуретики.** Использование тиазидных диуретиков показано только при СКФ более 30 мл/мин. Следует помнить, что при почечной недостаточности гипотиазид может накапливаться в организме и его концентрация увеличивается в 4 – 5 раз. При более тяжелой ХПН эффективность тиазидов резко уменьшается (см.табл. 19).

**Таблица 19. Особенности применения диуретиков при ХПН**

СКФ, мл/мин	Диуретики	Применяемая доза
Более 90	Тиазидные и тиазидоподобные, петлевые, калийсберегающие	Гипотиазид 12,5 – 25 мг
60 – 89		Индапамид SR 1,5 мг Торасемид 10 – 40 мг Фуросемид 20 – 40 мг Спиронолактон 25 – 50 мг
30 - 59		То же, но доза спиронолактона не выше 25 мг/сутки
15 – 29	Только петлевые диуретики	Торасемид 10-40 мг
Менее 15 (терминальная ХПН)		Фуросемид 40 – 80 мг

Фармакокинетика индапамида при легкой и умеренной ХПН практически не меняется, поэтому коррекция его дозы не требуется.

Индапамид противопоказан только при уровне сывороточного креатинина более 220 мкмоль/л.

Кроме того, при почечной дисфункции применение тиазидных диуретиков (кроме индапамида) может привести к развитию **острого интерстициального нефрита**. Наиболее надежным диагностическим критерием данной патологии является сочетание таких признаков, как острое развитие почечной недостаточности в первые дни терапии диуретиками, полиурия, гипостенурия (причем даже на фоне олигурии) и эозинофилия. Важно, что все изменения обратимы после отмены препарата. Исключение составляют полиурия и гипостенурия – они сохраняются значительно дольше всех остальных симптомов, иногда до 2 – 3 месяцев и более.

**Петлевые диуретики.** При тяжелой и терминальной ХПН можно использовать только петлевые диуретики: фуросемид и торасемид (см.табл.19). В данной ситуации торасемид имеет преимущества перед фуросемидом, так как при тяжелой почечной дисфункции требуются большие дозы петлевых диуретиков. В результате увеличивается риск развития неблагоприятных явлений. Однако у пациентов с ХПН торасемид в дозе 200 мг не уступает по диуретическому эффекту фуросемиду в дозе 500 мг [76]. Немаловажен и тот факт, что при патологии почек торасемид, даже в относительно высоких дозах, не влияет на экскрецию кальция с мочой.

Этакриновая кислота при тяжелой ХПН противопоказана.

Буметанид при ХПН в организме не накапливается, период его полувыведения не изменяется.

**Ингибиторы карбоангидразы.** Ацетазоламид (диакарб) следует с осторожностью применять у пациентов с ХПН в связи с риском развития метаболического ацидоза.

При использовании диуретиков в некоторых клинических ситуациях необходим тщательный мониторинг основных клинических и лабораторных показателей:

- если исходной уровень систолического АД < 120 мм рт.ст.;
- если КК < 60 мл/мин.;
- если изменения КК > 15% от исходного;
- если на фоне применения тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков калий сыворотки крови < 4,5 ммоль/л;
- если на фоне применения антагонистов альдостерона калий сыворотки крови > 4 ммоль/л.

Определение КК и калия сыворотки крови у этих категорий пациентов проводится:

- в течение 4 недель после начала терапии;
- в течение 4 недель после каждого изменения дозы диуретика;
- каждые 1- 6 месяцев (в зависимости от конкретной клинической ситуации) после достижения целевых значений АД и стабилизации дозы диуретика.

### **3.8. Особенности применения сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

Период полувыведения дигоксина определяется функцией почек. В связи с этим при снижении клиренса креатинина от 50 до 80 мл/мин суточная доза дигоксина должна быть снижена на 50%, а при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин суточная доза составляет 25% от обычной для здоровых лиц.

### **3.9. Особенности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности, сочетанной с нарушением функции почек**

Нефропротективный эффект АРА и ингибиторов АПФ сопоставим. В то же время при наличии ХПН следует учитывать некоторые фармакокинетические особенности АРА. Как уже говорилось выше, кандесартан, лозартан и валсартан имеют преимущественно печеночный путь

элиминации. При умеренной ХПН коррекция их дозы не требуется. Однако при снижении СКФ менее 30 мл/мин стартовые дозы кандесартана и лозартана должны быть минимальными. Коррекции дозы валсартана даже при тяжелой ХПН не требуется (табл. 20).

**Таблица 20. Изменение фармакокинетики АРА при ХПН**

Препарат, степень снижения почечной функции	Изменение фармакокинетики	Тактика врача
<b>Кандесартан</b>		
Легкое и умеренное нарушение функции почек	С <sub>max</sub> и АUC увеличиваются на 50% и 70% соответственно, период полувыведения не изменяется	При КК ≥ 30 мл/мин. коррекция стартовой дозы не требуется
Тяжелая ХПН	С <sub>max</sub> и АUC увеличиваются на 50% и 110% соответственно, период полувыведения увеличивается в 2 раза	При КК ≤ 30 мл/мин. стартовая доза не должна превышать 4 мг/сутки
<b>Валсартан</b>		
Легкое и умеренное нарушение функции почек	Фармакокинетика практически не меняется	Коррекция дозы не требуется
Тяжелая ХПН		При КК < 10 л/мин. дозу подбирать с осторожностью (данные о применении препарата у этой категории больных ограничены)
<b>Лозартан</b>		
Легкое и умеренное нарушение функции почек	Концентрация препарата в крови не меняется	Коррекция стартовой дозы не требуется
Тяжелая ХПН	АUC увеличивается ≈ в 2 раза	При КК < 30 мл/мин. противопоказан!

Примечание: С<sub>max</sub> – максимальная концентрация в сыворотке крови, АUC – площадь под кривой «концентрация – время», КК – клиренс креатинина

### **3.10. Возможности применения комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II**

При лечении ХСН АРА можно назначать дополнительно к ингибиторам АПФ при непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов [3]. При наличии почечной дисфункции четкие рекомендации существуют для больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертонией: необходимость назначения комбинированной терапии ингибиторами АПФ и АРА следует рассматривать у тех пациентов, которые удовлетворительно контролируют АД, но имеют персистирующую макроальбинурию или соотношение альбумин/креатинин  $> 500\text{мг/г}$  [77].

#### **Заключение**

Таким образом, сочетание ХСН и патологии печени или почек требует учета фармакокинетических особенностей каждой группы препаратов, применяемых для лечения ХСН. В этих сложных клинических ситуациях как нельзя лучше оправдывается принцип: «Лечить не болезнь, а больного». Только разумный и взвешенный подход к терапии каждого пациента с сочетанной патологией может обеспечить высокую эффективность и безопасность проводимого лечения, а значит - позволит избежать ошибок и осложнений.

## Тестовые задания для самоконтроля

Выберите и отметьте правильный ответ или ответы (если их несколько):

1. При каком уровне систолического АД следует воздержаться от назначения ингибитора АПФ пациенту с ХСН?

- а) 100 мм рт.ст.
- б) 95 мм рт.ст.
- в) 90 мм рт.ст.
- г) 85 мм рт.ст.

2. Какие  $\beta$ -адреноблокаторы рекомендованы для лечения ХСН?

- а) бисопролол
- б) бетаксолол
- в) метопролола тартрат
- г) небиволол
- д) атенолол
- е) карведилол
- ж) метопролола сукцинат

3. Каковы основные принципы назначения  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН?

- а) стартовая доза составляет 1/4 от терапевтической
- б) назначаются только вместе с ингибитором АПФ
- в) титрация доз проводится каждые 3-4 дня
- г) титрация доз проводится 1 раз в 2 недели при хорошей переносимости терапии
- д) стартовая доза составляет 1/8 от терапевтической
- е) при ухудшении самочувствия пациента  $\beta$ -адреноблокатор необходимо отменить

4. В период декомпенсации ХСН суточная доза спиронолактона:
- а) 25 – 50 мг
  - б) 50 – 75 мг
  - в) 100 – 300 мг
  - г) 300 – 500 мг
5. Критерий эффективности проведения диуретической терапии в активную фазу при декомпенсации ХСН:
- а) количество выделенной пациентом жидкости превышает количество введенной на 1 - 2 литра + ежедневно масса тела снижается на 1 кг
  - б) количество выделенной пациентом жидкости приблизительно равно количеству принятой
  - в) количество выделенной пациентом жидкости превышает количество введенной на 3 литра
  - г) пациент ежедневно выделяет 2 – 3 литра жидкости на фоне ограничения питьевого режима
6. Какими преимуществами обладает торасемид (Диувер) при сравнении с фуросемидом?
- а) обладает калийсохраняющим эффектом
  - б) обладает более длительным и более мощным диуретическим действием
  - в) обладает антиальдостероновым действием
  - г) частота и выраженность побочных эффектов при использовании Диувера такая же, как и у фуросемида
7. У какой категории пациентов с синусовым ритмом и ХСН дигоксин наиболее эффективен?
- а) с кардиомегалией
  - б) с ишемической этиологией ХСН

- в) с неишемической этиологией ХСН
- г) с ФВ ЛЖ < 50%
- д) с ФВ ЛЖ < 25%

8. Какой должна быть суточная доза дигоксина у пациента с массой тела 55 – 85 кг?

- а) 0,125 мг
- б) 0,25 мг
- в) 0,5 мг
- г) 0,0625 мг

9. Какие АРА рекомендованы для лечения ХСН?

- а) любой представитель этого класса может применяться для лечения ХСН
- б) только кандесартан
- в) кандесартан и валсартан
- г) кандесартан, валсартан, лозартан

10. В каких клинических ситуациях рекомендуется назначение лозартана у пациентов с ХСН?

- а) профилактика декомпенсации ХСН
- б) при любой стадии ХСН
- в) при непереносимости ингибиторов АПФ
- г) при диастолической форме ХСН

11. Почему лизиноприл является препаратом первого ряда при лечении пациентов с ХСН и печеночной недостаточностью?

- а) имеет двойной сбалансированный путь выведения
- б) не метаболизируется в печени
- в) является гидрофильным лекарством

- г) обладает гепатопротекторными свойствами
- д) не взаимодействует с другими медикаментозными средствами

12. Какой должна быть тактика врача при назначении липофильных ингибиторов АПФ пациенту с ХСН и печеночной недостаточностью?

- а) данный класс ингибиторов АПФ противопоказан при печеночной недостаточности
- б) тактика такая же, как при лечении ХСН без сопутствующей патологии печени
- в) уменьшение стартовой дозы ингибитора АПФ вдвое
- г) тщательный контроль за уровнем АД

13. Какие  $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны при печеночной недостаточности?

- а) печеночная недостаточность не является противопоказанием для применения  $\beta$ -адреноблокаторов
- б) карведилол и бисопролол
- в) карведилол и небиволол
- г) метопролол и небиволол
- д) все липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны при печеночной недостаточности

14. Почему при печеночной недостаточности предпочтение следует отдавать бисопрололу?

- а) является липофильным  $\beta$ -адреноблокатором
- б) не метаболизируется в печени
- в) выводится почками
- г) имеет двойной путь выведения (50/50)

15. Почему применение гипотиазида в средних и высоких дозах при печеночной недостаточности и ХСН требует осторожности и контроля лабораторных показателей?

- а) тиазидные диуретики могут спровоцировать развитие печеночной энцефалопатии и печеночной комы
- б) тиазидные диуретики обладают гепатотоксическим эффектом
- в) при печеночной недостаточности на фоне приема гипотиазида чаще развивается гипокалиемия

16. Почему при назначении петлевых диуретиков пациентам с заболеваниями печени и ХСН следует отдавать предпочтение торасемиду, а не фуросемиду?

- а) в отличие от фуросемида биодоступность торасемида при печеночной недостаточности практически не меняется
- б) торасемид обладает более выраженным диуретическим эффектом у пациентов с заболеваниями печени
- в) торасемид не вызывает гипокалиемию
- г) для достижения диуретического эффекта достаточно маленьких доз (5 мг/сутки) торасемида

17. Какова тактика врача при назначении дигоксина пациенту с ХСН и печеночной недостаточностью?

- а) требуется снижение стартовой дозы дигоксина вдвое и контроль за ЭКГ и ЧСС
- б) коррекции дозы дигоксина не требуется, однако при тяжелой печеночной недостаточности необходим контроль за ЧСС и ЭКГ
- в) применение дигоксина при печеночной недостаточности безопасно
- г) при печеночной недостаточности дигоксин противопоказан

18. Какому представителю класса АРА следует отдавать предпочтение при ХСН и любой стадии печеночной недостаточности?

- а) лозартану
- б) телмисартану
- в) кандесартану
- г) валсартану
- д) эпросартану

19. Каковы критерии дисфункции почек при ХСН?

- а) повышение концентрации креатинина сыворотки крови
- б) повышение скорости клубочковой фильтрации
- в) микроальбуминурия или протеинурия
- г) снижение клиренса креатинина
- д) гиповизостенурия

20. Почему при лечении ингибиторами АПФ пациентов с ХСН и ХПН требуется тщательный контроль уровней креатинина, калия сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации?

- а) при ХПН ингибиторы АПФ могут способствовать резкому снижению клубочковой фильтрации
- б) при ХПН ингибиторы АПФ могут способствовать развитию острой почечной недостаточности за счет снижения АД
- в) ингибиторы АПФ способствуют спазму эфферентных артериол почек и повышению внутриклубочкового давления
- г) у пациентов с ХПН ингибиторы АПФ могут вызывать развитие острого нефрита

21. При какой скорости клубочковой фильтрации возрастает риск развития нежелательных явлений на фоне применения ингибиторов АПФ?

- а) менее 60 мл/мин
- б) менее 50 мл/мин
- в) менее 40 мл/мин

г) менее 15 – 30 мл/мин

22. Какой должна быть тактика врача при повышении уровня креатинина на фоне приема ингибиторов АПФ не более, чем на 30% от исходного?

- а) такое повышение уровня креатинина вполне допустимо
- б) необходимо исключить наличие стеноза почечной артерии
- в) необходимо немедленно отменить ингибитор АПФ
- г) следует уменьшить дозу ингибитора АПФ вдвое

23. Какой должна быть тактика врача при повышении уровня креатинина на фоне приема ингибитора АПФ на 50% от исходного?

- а) такое повышение уровня креатинина вполне допустимо
- б) необходимо исключить наличие стеноза почечной артерии
- в) необходимо немедленно отменить ингибитор АПФ
- г) следует уменьшить дозу ингибитора АПФ вдвое

24. Каким ингибиторам АПФ следует отдать предпочтение при лечении пациента с ХСН и почечной дисфункцией?

- а) все ингибиторы АПФ одинаково безопасны при нарушении функции почек
- б) любому ингибитору АПФ, кроме лизиноприла
- в) ингибиторам АПФ с двойным сбалансированным путем выведения
- г) фозиноприлу и спираприлу

25. Каким  $\beta$ -адреноблокаторам следует отдать предпочтение при лечении пациента с ХСН и ХПН?

- а) только гидрофильным
- в) только липофильным
- в) амфифильным, эффективность которых при ХСН доказана
- г) липофильным, эффективность которых при ХСН доказана

26. Каковы преимущества карведилола у пациентов с ХСН и ХПН, находящихся на терапии гемодиализом?

- а) карведилол уменьшает потребность в процедурах гемодиализа
- б) коррекции дозы карведилола при ХПН не требуется
- в) карведилол не проходит через диализную мембрану, что обеспечивает стабильность гемодинамических эффектов
- г) карведилол способствует снижению побочных эффектов гемодиализа

27. Можно ли применять спиронолактон у пациентов с ХСН при наличии ХПН?

- а) да, но только при скорости клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин и тщательном контроле уровня калия
- б) да, но только при скорости клубочковой фильтрации не ниже 15 мл/мин
- в) спиронолактон при ХПН противопоказан
- г) да, можно при любой стадии ХПН, но только под контролем уровня калия

28. Каковы условия назначения гипотиазида при ХПН?

- а) гипотиазид назначается в небольших дозах при любой стадии ХПН
- б) необходимо учитывать возможность развития острого нефрита при назначении гипотиазида пациентам с ХПН
- в) гипотиазид при ХПН не эффективен, поэтому не назначается
- г) гипотиазид можно назначать только при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин

29. Какие диуретики можно применять при любой стадии ХПН?

- а) тиазидные
- б) петлевые

- в) антагонисты альдостерона
- г) ингибиторы карбоангидразы

30. Каковы особенности применения АРА, рекомендованных для лечения ХСН, у пациентов с ХПН?

- а) при легкой и умеренной ХПН коррекции дозы АРА не требуется
- б) при тяжелой ХПН все АРА противопоказаны
- в) валсартан относительно безопасен при любых стадиях ХПН
- г) кандесартан, валсартан и лозартан можно применять при любых стадиях ХПН

**Эталоны ответов:**

**(если Вы ответили на вопрос неправильно, можно посмотреть правильные ответы на страницах, указанных в скобках)**

1. г) (стр. 19)
2. а), г), е), ж) (стр. 21)
3. б), г), д) (стр. 24)
4. в) (стр. 25)
5. а) (стр. 31, 32)
6. а), б), в) (стр. 31)
7. а), в), д) (стр. 32)
8. б) (стр. 33)
9. в) (стр. 33, 34)
10. а), в) (стр. 34)
11. б), в), д) (стр. 46,47)
12. в), г) (стр. 46)
13. в) (стр. 48)
14. г) (стр. 49,50)
15. а) (стр. 51)
16. а), б) (стр. 52, 53, 54)
17. б) (стр. 55, 56)
18. в) (стр. 57)
19. а), в), г) (стр. 64)
20. а), б) (стр. 70, 71)
21. б) (стр. 73)
22. б) (стр. 73, 74)
23. в) (стр. 74)
24. в), г) (стр. 75)
25. г) (стр. 78)
26. б), в) (стр. 78)
27. а) (стр. 78, 79)

28. б), г) (стр. 79)

29. б) (стр. 79, 80)

30. а), в) (стр. 82)

## **Литература, использованная составителями**

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность – 2000.- № 5. Т1. – С. 4-7.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка// Сердечная недостаточность. – 2006.- №4. Т.38 – С. 164-171.
3. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. - №1. Т.8. – С.1-36.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment CHF of the European Society of Cardiology// Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26(22). - P. 2472.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность// Избранные лекции по кардиологии. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006; 432 с.
6. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial// Lancet. – 1999. - Vol.353(9146). – P. 9-13.
7. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)// Lancet. – 1999.- Vol.353. – P. 2001-2007.
8. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure// N Engl J Med. – 2001. - Vol.344(22). –P.1651-1658.
9. Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study// Eur J Heart. – 2002.- Vol. 4(4). –P. 507-513.

10. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure// *Circulation*. – 2003. - Vol. 67(5). – P.384-390.
11. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline *Journal of Cardiac Failure*.-2006 - Vol.12. - P.1-122.
12. Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet*. – 2003. - Vol.362. – P.772-776.
13. McMurray J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial // *Lancet*. – 2003. - Vol.362. – P. 767-771.
14. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM-Preserved trial // *Lancet*. – 2003. - Vol. 362. – P. 777-781.
15. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. Published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) November 5, 2007.
16. Dunn G.D., Hayes P., Breen K.J. et al. The liver in congestive heart failure: a review // *Am J Med Sci*. -1973. - Vol.265 (3). –P. 174- 189.
17. Wanless I.R., Liu J.J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis) // *Hepatology*. – 1995. - Vol.21 (5). – P. 1232-1237.
18. Giallourakis C.C., Rosenberg P.M., Friedman L.S. The liver in heart failure // *Clin Liver Dis*.- 2002.- Vol.6(4).- P.947-967.
19. Naschitz J.E., Slobodin G., Lewis R.J. et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart // *Am Heart J*. – 2000.- Vol.140(1).-P.111-120.
20. Henrion J., Schapira M., Luwaert R. et al. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases // *Medicine (Baltimore)*. -2003.- Vol.82(6).-P.392-406.

21. Naschitz J.E., Yeshurun D. Compensated cardiogenic shock: a subset with damage limited to liver and kidney. The possible salutary effect of low dose dopamine // *Cardiology*.- 1987.- Vol.74(3).-P. 212-218.
22. Gorka W., Gorka T.S. Echo-doppler sonographic diagnosis of hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure // *J Ultrasound Medicine*.- 1997.- Vol.16(4).-P.293-295.
23. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии// Санкт-Петербург, 1998, 318 с.
24. Шерлок Ш., Дули Дж. Печень при недостаточности кровообращения. В кн.: «Заболевания печени и желчных путей» // М., 1999, с.224-231.
25. Сироткин В.А. Эндотелиальная дисфункция и эндотелин в патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности различной этиологии при циррозе печени и хронической обструктивной болезни легких // Автореферат на соиск. ученой степени канд. мед. наук. Воронеж, 2007.
26. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний // Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М., 2004, 971 с.
27. Van Peer A., Snoeck E., Woestenborghs R., et al. Clinical pharmacokinetic of nebivolol: a review // *Drug Invest.* – 1991.- Vol.3 (suppl.1).-P.25-30.
28. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману // Под общей редакцией А.Г. Гилмана. М., 2006.
29. Brode O.E. The pharmacology of bisoprolol // *Rev Contemp Pharmacother.* – 1997.- Vol.8.-P.21-33.
30. Подымова С.Д. Болезни печени // Руководство для врачей. М., «Медицина», 2005; 767 с.
31. Vrhovac B., Sarapa N., Bakran I. et al. Pharmacokinetic change: in patients with oedema // *Clin Pharmacokinet.* – 1995.- Vol.28. –P.405-410.
32. Gerbes A., Bertheau-Reitha U., Falkner C. et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial // *J Hepatol.* – 1993.- Vol.17(3). –P.353-358.

33. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // *Drugs of today*. – 199.- Vol. 8.-P. 1-28.
34. Abecasis R., Guevara M., Miguez C. et al. Long-term efficacy of torasemide compared with furosemide in cirrhotic patients with ascites // *Scand J Gastroenterol*. – 2001.- Vol.36(3)- P. 309-313.
35. See S., Stirling A.L. Candesartan cilexetil: an angiotensin II–receptor blocker // *Am J Health Syst Pharm*.- 2000.- Vol.57(8) –P.739–746.
36. Dickstein K., Timmermans P., Segal R. Losartan: a selective angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist for the treatment of heart failure // *Expert Opin Investig Drugs*.- 1998.- Vol.7(11). –P.1897–1914.
37. Muller P., Flesch G., de Gasparo M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects // *Eur J Clin Pharmacol*.- 1997.- Vol.52(6) – P.441–449.
38. Brookman L., Rolan P., Benjamin I. et al. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease // *Clin Pharmacol Therap*.- 1997.- Vol.62(3) –P. 272-278.
39. Stoukides C.A., McVoy H.J., Kaul A.F. Candesartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker // *Ann Pharmacother*.- 1999.- Vol.33(12)-P.1287–1298.
40. Hoogkamer J.F., Kleinbloesem C.H., Ouwerkerk M. et al. Pharmacokinetics and safety of candesartan cilexetil in subjects with normal and impaired liver function // *Eur J Clin Pharmacol*.- 1998. - Vol.54(4) –P.341–345.
41. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // *J Cardiovasc Pharmacol*.- 2001.- Vol.38 (1)-P.99–107.
42. Терещенко С. Н., Демидова И. В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // *Сердце*. -2002.- Vol.1 (5). P.251-256.
43. Браунвальд, Сердечная недостаточность. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону, Э. Фаучи // *Практика*: М., 2002.

44. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // Сердечная недостаточность. – 2005.- № 6 (6). -С. 245- 250.
45. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и соавт. Ишемическая болезнь почек // Терапевтический архив. – 2003.- №6.-С.5-11.
46. Игнатов А.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А. и соавт. Ишемическая болезнь почек // Нефрология. – 2004.- №8-С.19-27.
47. Ruilope L. M. et al., Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // J Am Coll Cardiol.- 2001.- Vol.38 (7)-P.1782–1787.
48. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk // Am J Hypertens.- 2001.- Vol.14 (6 Pt 2)-P.213-217.
49. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 3)- 2008.-№7(6).
50. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in a communitybased cohort with mild renal insufficiency // Kidney Int.- 1999.- Vol.56 (6)-P.2214–2219.
51. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann Intern Med. -1999.- Vol.130 (6) –P.461-470.
52. Томилина Н. А., Волгина Г. В., Бикбов Б. Т., Ким И. Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ – 2003.- №5 (1) -С. 15–24.
53. Rigatto C., Parfrey P. S., London G. M. Cardiac hypertrophy in end-stage renal failure // Cardiovascular disease in End-stage Renal Failure. Oxford. 2000; 157–175.

54. Collins A.J., Li S., Gilbertson D.T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population // *Kidney Int Suppl.* -2003.- Vol.87 –P.24-45.
55. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin // *Am J Kidney Dis.* – 1999.- Vol.34 –P. 125-134.
56. Levin A., Singer J., Thompson C.R., Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention // *Am J Kidney Dis.*- 1996.- Vol. 27-P. 347-354.
57. Block G.A. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in haemodialysis patients // *Clin Nephrol.*- 2000.- Vol.54 –P. 318-324.
58. Schleiffer R., Pernot F., Jones R. Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats // *Horm Metab Res.*-1995.-Vol.27–P. 16-18.
59. Schluter K.D., Piper H.M. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes // *Am J Physiol.*- 1992.- Vol.263- P. 1739-1746.
60. Amann K., Rits E. Cardiac structure and function in renal disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens.*- 1996.- Vol.5.- P.102-106.
61. London G., Parfrey P.S. Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis // *Adv Renal rev Ther.*- 1997.- Vol.4 –P.194-211.
62. Parfrey P.S., Harnett J.D., Foley R.N. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia // *Curr Opin Nephrol Hypertens.*- 1995.- Vol.4 –P. 105-110.
63. Wizemann V. Coronary artery disease in dialysis patients // *Nephron*- 1996.- Vol.74 –P. 642-651.
64. Remuzzi G., Perico N., Macia M. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease // *Kidney Int.* - 2005.- Vol.68 (99) –P. 57-65.

65. Berger A.K., Duval S., Manske C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease // *Am Heart J.*- 2007.- Vol.153(6)- P.1064-1073.
66. Navis G., Faber H.J., de Zeeuw D. et al. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment // *Drug Saf.* -1996. - Vol.15 (3) –P.200-211.
67. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure // *Eur J Heart Fail.* -2002. - Vol.4 (2) –P.125-130.
68. Швецов М.Ю., Фомин В.В. Хроническая почечная недостаточность – пандемия, которую можно остановить. Принципы современной нефропротективной стратегии // *Качество жизни. Медицина* – 2006.- №4 - С. 96-107.
69. Gomez H.J., Cirillo V.J., Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril // *J Cardiovasc Pharmacol.* -1987. - Vol.9 (3) – P.27–34.
70. Duchin K.L., McKinstry D.N., Cohen A.I., Migdalof B.H. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases // *Clin Pharmacokinet.*- 1988. - Vol.14(4)-P.241–259.
71. Cetnarowski–Cropp A.B. Quinapril: a new second–generation ACE inhibitor // *DICP.* -1991.- Vol.25(5)-P.499–504.
72. Под редакцией Терещенко С.Н. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности // М., 2007, 223 с.
73. Болезни сердца. Руководство для врачей // Под редакцией академика Р.Г.Оганова, профессора И.Г. Фоминой. М., 2006.
74. Stein G., Sierakowski B., Jansa U. et al. Spirapril in chronic renal failure // *Blood Pressure.* – 1994. - Vol. 2(Suppl. 2). –P.54-60.
75. Munar M.Y., Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease // *Am Fam Physician.* -2007.- Vol. 75(10) - P.1487-1496.

76. Kult J., Kramer B., Muller G. Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced chronic renal failure // *Arznt-Forsch.drug Res.* – 1998. - Vol.38 –P.212-214.

77. Nelson R.G., Tuttle K.R. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD // *Blood Purif.* – 2007. - Vol.25(1) –P.112-114.

## **Литература, рекомендованная для самостоятельной работы**

### **Основная:**

1. Внутренние болезни // Под редакцией Ф.И. Комарова; В.Г. Кукеса, А.С. Сметнева. М.: Медицина, 1990.
2. Внутренние болезни // Под редакцией А.В. Сумарокова в 2-х т. М.: Медицина, 1993.
3. Бокарев И.Н., Смоленский В.С. Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и терапия // М.: Издательство РОУ, 1996.
4. Померанцев В.П., Цкипури Ю.И. Основы рациональной диагностики и лечения в клинике внутренних болезней // Тула, 1992.
5. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность.- 2007.- №1(8) –С.1-36.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии // М., ГЭОТАР-Медиа, 2006; 432 с.
7. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний // Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М., 2004, 971 с.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману // Под общей редакцией А.Г. Гилмана. М., 2006.
9. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 3). – 2008. -№7(6).

### **Дополнительная:**

1. Диагностика и лечение внутренних болезней (Руководство для врачей в 3 т.) // Под редакцией Ф.И. Комарова. М.: Медицина, 1991 – 1992.
2. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней // М.: Медицина, 1987.

3. Хегглин Р. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Пер. с нем. // М.: Медицина, 1993.
4. Болезни сердца и сосудов // Руководство для врачей в 4-х т. Под редакцией Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992 – 1993.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей // М., «Медицина», 2005; 767 с.
6. Нефрология /Под редакцией И.Е. Тареевой. В 2-х т.// М.: Медицина, 1995.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment CHF of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. -2005.- Vol.26(22) -P.2472.
8. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии // Санкт-Петербург, 1998; 318 с.
9. Игнатов А.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А. и соавт. Ишемическая болезнь почек // Нефрология. – 2004. -№8 –С.19-27.
10. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline Journal of Cardiac Failure.2006;12:1-122.
11. [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru)
12. [www.ossn.ru](http://www.ossn.ru)
13. [www.escardio.com](http://www.escardio.com)