



Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет

А. А. ЕРЕМЕНКО

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: представить обзор современных подходов к медикаментозному лечению острой сердечной недостаточности (ОСН).

Результаты: обсуждены лекарственные средства, доступные на сегодня и активно изучаемые в клинических исследованиях. Отмечены недостатки и нежелательные эффекты современных медикаментозных средств лечения ОСН. Вазодилаторы не могут использоваться при артериальной гипотонии, инотропные препараты (катехоламины и ингибиторы фосфодиэстеразы) имеют проаритмогенный эффект, повышают потребность миокарда в кислороде, могут вызывать избыточную вазодилатацию. Летальность больных, получающих эти препараты и вазопрессорные средства, остается на высоком уровне. Приведены данные о положительном гемодинамическом эффекте кальциевого сенситайзера левосимендана у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, а также у некоторых других категорий кардиохирургических больных, однако подчеркнуто, что отношение к влиянию его на долгосрочную выживаемость пациентов остается неоднозначным. Для снятия противоречий необходимы исследования с продуманным дизайном, не противоречащим показаниям и противопоказаниям, отмеченным в инструкции по его применению. Высказано мнение, что в таких исследованиях, в частности, целесообразно использовать временные конечные точки исследования, сопоставимые с продолжительностью действия изучаемых препаратов. В ближайшей перспективе будут получены данные, которые позволят оценить возможность широкого клинического использования новых групп препаратов: активаторов сердечного миозина, натрийуретических пептидов, ингибиторов рецепторов вазопрессина, препаратов, влияющих на экспрессию кальциевой АТФ-азы сердечной саркоплазматической сети (SERCA2a), в том числе полученных с помощью генно-инженерных технологий.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вазодилаторы, инотропные препараты

Для цитирования: Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29-37. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37

Pharmacological therapy of acute heart failure: what is available now and what is expected in future

A. A. EREMENKO

Russian Surgery Research Center named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to present an overview of current approaches to pharmacological therapy of acute heart failure (AHF).

Results: the discussion focuses on drugs that are currently available and being actively studied in ongoing clinical trials. Disadvantages and adverse reactions of modern medications for the treatment of AHF are presented. Vasodilators cannot be used for arterial hypotension; inotropic drugs (catecholamines and phosphodiesterase inhibitors) produce proarrhythmic effect, increase the myocardial oxygen demand, and may cause excessive vasodilation. The mortality in patients receiving these medications and vasopressor agents remains high. The article presents data on the positive hemodynamic effect of levosimendan calcium sensitizer in patients with severe heart failure, as well as in some other categories of cardiac surgery patients but it emphasizes that the attitude to its effect on long-term survival of patients remains ambiguous. To remove contradictions, it is necessary to conduct the trial that is properly designed and does not contradict the indications and contraindications noted in the instructions for its use. It is suggested that in such trials, in particular, it is advisable to use temporary endpoints of the trial that are comparable to the duration of action of the studied drugs. In the nearest future, data will be obtained that will allow evaluating the possibility of wide clinical use of new groups of drugs: cardiac myosin activators, natriuretic peptides, vasopressin receptor inhibitors, drugs that affect the expression of calcium ATPase in the cardiac sarcoplasmic network (SERCA2a), including those developed using genetically engineered technologies.

Key words: acute heart failure, cardiogenic shock, vasodilators, inotropic drugs

For citations: Eremenko A.A. Pharmacological therapy of acute heart failure: what is available now and what is expected in future. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 2, P. 29-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37

Для корреспонденции:

Еременко Александр Анатольевич
E-mail: aereenko54@mail.ru

Correspondence:

Aleksandr A. Eremenko
Email: aereenko54@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) – синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) [3].

Хроническая СН (ХСН) – типичным является эпизодическое, чаще постепенное, усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития «декомпенсации». Острая декомпенсация СН – состояние, для которого характерно выраженное обострение симптомов/признаков ХСН. Основные подходы и принципы диагностики и лечения при острой декомпенсации СН те же, что и при острой СН. В публикациях последних лет чаще используют термин «выраженная сердечная недостаточность» (advanced heart failure). Взаимоотношения между

острой, выраженной СН и кардиогенным шоком (КШ) представлены на рис. 1.

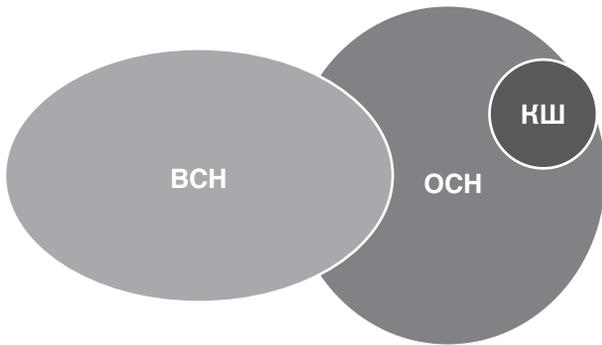


Рис. 1. BCH – выраженная сердечная недостаточность, OCH – острая сердечная недостаточность, КШ – кардиогенный шок

Fig. 1. SHF – severe heart failure, AHF – acute heart failure, CABG – cardiogenic shock

Острая СН (ОСН) – опасное для жизни состояние, характеризующееся быстрым началом или резким ухудшением симптомов/признаков СН, вплоть до развития отека легких или КШ, требующее проведения неотложных лечебных мероприятий и, как правило, быстрой госпитализации пациента. ОСН клинически проявляется в нескольких формах:

- кардиогенный отек легких;
- КШ, обычно на фоне острого коронарного синдрома, характеризуется гипотонией, олигурией и периферической вазоконстрикцией;
- обострение (декомпенсация) ХСН.

КШ – особая форма ОСН с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [22]. Характеризуется наличием артериальной гипотензии с систолическим артериальным давлением (АД) < 90 мм рт. ст. в течение более 30 мин или необходимостью применения катехоламинов для поддержания его на уровне выше 90 мм рт. ст. в сочетании с клиническими признаками легочного застоя. Сопровождается нарушениями перфузии органов, с наличием по крайней мере одного из следующих факторов: нарушения психики, холодная и липкая кожа и конечности, содержание сывороточного лактата выше 2,0 ммоль/л, олигурия с выделением мочи менее 30 мл/ч (< 5 мл/кг в 1 мин) [19]. Выраженные нарушения тканевой перфузии приводят к прогрессирующей взаимосвязанной полиорганной дисфункции.

Распространенность СН в западных странах варьирует от 1 до 2% в общей популяции, достигая 10% у лиц старше 70 лет [23]. По данным исследования ЭПОХА, в РФ СН диагностируется в 7–10% случаев, при этом ее распространенность существенно зависит от принятых для отбора пациентов критериев постановки диагноза [5]. Основными причинами развития ХСН в РФ, как и в странах Европы и США, являются артериальная гипертензия (95,5%) и ишемическая болезнь сердца (69,7%), а также их

комбинация, встречающаяся более чем у половины больных ХСН.

Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с острой сердечной недостаточностью

Современные возможности медикаментозной терапии ОСН наглядно иллюстрируют данные регистра ALARM-HF (рис. 2). Проведенный анализ показал более низкий уровень госпитальной летальности у пациентов с ОСН, получающих диуретики и вазодилататоры, по сравнению с получающими только диуретики (7,6 против 14,2%, $p = 0,0001$).

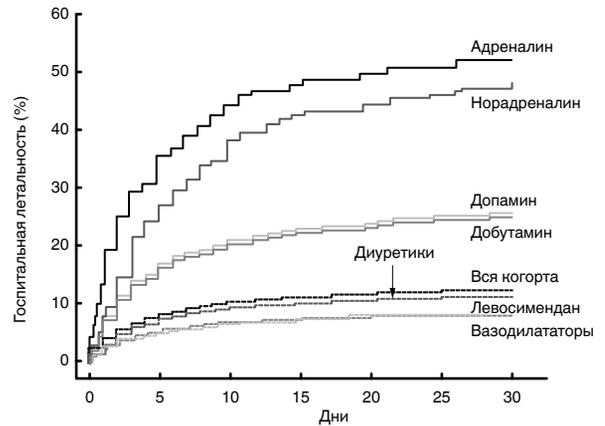


Рис. 2. Госпитальная летальность при лечении ОСН по данным регистра ALARM-HF [7]

Fig. 2. Hospital mortality during heart failure treatment according to ALARM-HF register [7]

Из инотропных препаратов наилучшие показатели, близкие к полученным при лечении вазодилататорами, отмечены у левосимендана [6, 21]. Среди пациентов, получавших в/в катехоламины, наблюдался гораздо больший уровень летальности (25,9%) по сравнению с теми, кто их не получал (5,2%) ($p = 0,0001$). Использование в/в инфузии допамина или добутамина связано с 1,5-кратным увеличением летальности, а при лечении норадреналином и адреналином летальность была выше в 2,5 раза. Авторы дали рекомендацию о необходимости осторожного подхода к назначению катехоламинов, однако следует заметить, что эти препараты явно назначались пациентам в наиболее тяжелом состоянии (при выраженной СН и КШ), для которых характерна высокая летальность. Данное суждение подтверждает алгоритм терапии ОСН, представленный на рис. 3 [4].

Вазодилататоры. Препараты могут использоваться только у пациентов без гипотонии. У пациентов с ОСН с систолическим АД > 90 мм рт. ст. и при отсутствии симптоматической артериальной гипотензии, а также при наличии признаков застоя в малом круге кровообращения для улучшения клинической симптоматики рекомендована [4] внутривенная инфузия вазодилататоров. При этом необходим тщательный мониторинг клинической

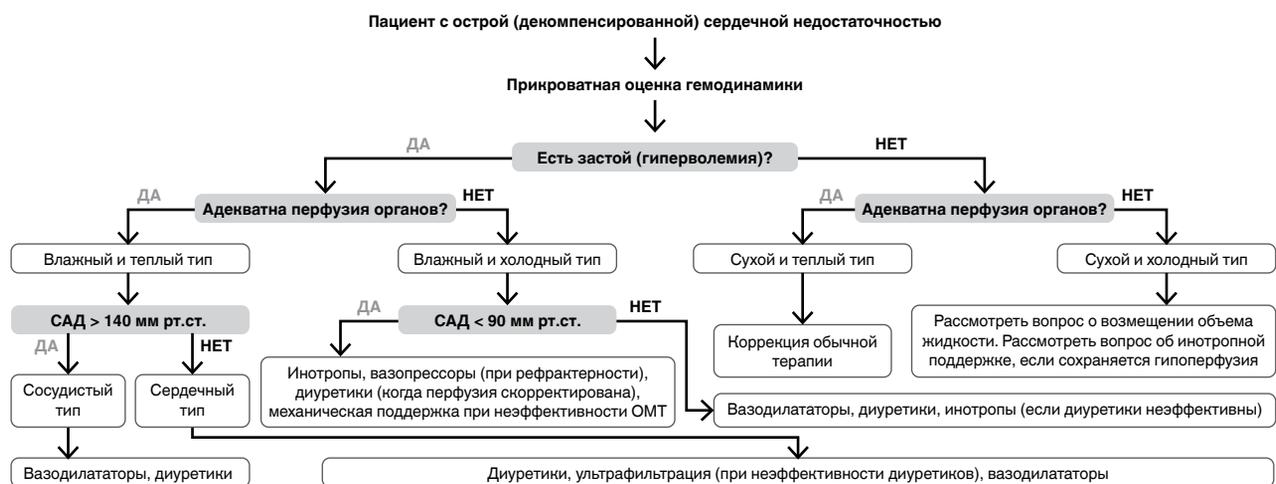


Рис. 3. Алгоритм выбора метода медикаментозного лечения ОСН в зависимости от клинической картины и гемодинамического типа [4]

Fig. 3. The procedure for choosing pharmacological therapy of AHF depending on the clinical signs and hemodynamic type [4]

симптоматики, систолического АД и титрование дозы вазодилаторов (табл. 1). Больным с выраженным митральным или аортальным стенозом применение вазодилаторов не рекомендуется.

Диуретики. У больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), имеющих признаки накопления жидкости (перегрузки жидкостью) и застоя, для улучшения клинической симптоматики рекомендовано внутривенное введение петлевых диуретиков. Помимо увеличения экскреции солей и воды, они обладают некоторым вазодилатирующим эффектом, способствующим снижению преднагрузки [4].

Вводить петлевые диуретики следует либо в виде внутривенных болюсов, либо в виде непрерывной внутривенной инфузии, при этом доза и длительность введения должны корректироваться в зависимости от клинического статуса и симптоматики.

У пациентов с СН на фоне внутривенного применения петлевых диуретиков с резистентными отеками или недостаточным ответом на терапию рекомендуется комбинация диуретиков из различных групп. При резистентности к диуретической терапии используют экстракорпоральные методы дегидратации.

Негликозидные инотропные (кардиотонические) препараты. У пациентов с СН и артериальной гипотонией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) и/или проявлениями гипоперфузии на фоне адекватного давления заполнения желудочков сердца

(отсутствия гиповолемии) рекомендуется краткосрочное внутривенное введение негликозидных инотропных средств для увеличения сердечного выброса, повышения систолического АД, улучшения тканевой перфузии и поддержания нормального функционирования органов-мишеней [4]. Применяемые в настоящее время инотропные препараты и дозы их введения представлены в (табл. 2).

Вазопрессорные средства. У пациентов с ОДСН и КШ, сохраняющимся на фоне внутривенной инфузии негликозидных инотропных препаратов, рекомендуется применение вазопрессоров (предпочтительно норадреналина) для повышения АД и улучшения перфузии жизненно важных органов [4].

Кальций – сентитайзер левосимендан. Является инодилатором. В отличие от катехоламинов и милринона, не влияет на транспорт Ca^{2+} , но повышает его сродство к тропонину С, что стимулирует сокращение миокарда. Открывает АТФ-зависимые калиевые каналы в клетках гладкой мускулатуры сосудов – вазодилатирующий эффект (расширение сосудов, в том числе коронарных) и в митохондриях (кардио- и органопротективное действие). Препарат используется в клинической практике 20 лет, в течение которых проведено большое число исследований. Однако до сих пор различные аспекты клинического использования левосимендана широко дискутируются. Метаанализ 17 исследований, в который включено 2 756 пациентов, показал, что

Таблица 1. Вазодилаторы, рекомендуемые для лечения острой сердечной недостаточности [4]

Table 1. Vasodilators recommended for the treatment of acute heart failure [4]

| Препарат | Скорость внутривенной инфузии | Основные побочные эффекты |
|---------------------|--|---------------------------------------|
| Нитроглицерин | Начальная доза 10–20 мкг/мин, при необходимости повышение до 200 мкг/мин | Артериальная гипотония, головная боль |
| Изосорбида динитрат | Начальная доза 1 мг/ч, при необходимости повышение до 10 мг/ч | Артериальная гипотония, головная боль |
| Нитропруссид натрия | Начальная доза 0,3 мкг/кг в 1 мин, при необходимости повышение до 5 мкг/кг в 1 мин | Артериальная гипотония |

Таблица 2. Инотропные препараты, применяемые при острой СН с изменениями и дополнениями [11]

Table 2. Inotropic drugs used for acute cardiac failure with changes and additions [11]

| Препарат | Агонисты адренергических рецепторов | | | | Кальциевые сенситизаторы | Ингибиторы фосфодиэстеразы III |
|----------------------------|---|---------------------|------------------------|---------------------------|--|--|
| | допамин | добутамин | норадреналин | адреналин | левосимендан | милринон |
| Механизм действия | D > β, высокие дозы – α | β1 > β2 > α | α > β1 > β2 | β1 = β2 > α | Кальциевый сенситизатор, в высоких дозах – ингибитор фосфодиэстеразы III | Ингибитор фосфодиэстеразы III |
| Инотропный эффект | ↑↑ | ↑↑ | (↑) | ↑↑ | ↑ | ↑ |
| Артериальная вазодилатация | ↑↑ (почечные, низкие дозы) | ↑ | 0 | ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Вазоконстрикция | ↑↑ (высокие дозы) | ↑ (высокие дозы) | ↑↑ | ↑ (высокие дозы) | 0 | 0 |
| Пулмональная вазодилатация | 0 или ↓ | ↑ или 0 | ↓ или 0 | ↓ или 0 | ↑↑ | ↑↑ |
| Период полувыведения | 2 мин | 2,4 мин | 3 мин | 2 мин | 1,3 ч | 2,5 ч |
| Инфузионная доза | < 3 мкг/кг в 1 мин – почечная вазодилатация 3–5 мкг/кг в 1 мин – инотропное д-ие > 5 мкг/кг в 1 мин – вазоконстрикция | 1–20 мкг/кг в 1 мин | 0,02–10 мкг/кг в 1 мин | 0,05–0,5 мкг/кг в 1 мин | 0,05–0,2 мкг/кг в 1 мин | 0,375–0,75 мкг/кг в 1 мин |
| Болюсная доза | нет | нет | нет | 1 мг (СЛР каждые 3–5 мин) | 6–12 мкг/кг в 1 мин (опционально, только при нормоволемии и нормокалиемии) | 25–75 мкг/кг в 1 мин в течение 10–20 мин |

у кардиохирургических больных левосимендан увеличивает выживаемость при дооперационной низкой фракции изгнания левого желудочка. В этой подгруппе препарат также приводил к снижению частоты использования заместительной терапии. В целом использование левосимендана ассоциировалось со снижением времени пребывания в отделении послеоперационной интенсивной терапии [8].

Проведенные исследования у кардиохирургических больных [1] показали, что инотропный эффект левосимендана наиболее значимо проявляется у пациентов с исходно низкими резервами миокарда, причем как при декомпенсации ХСН, так и при острой послеоперационной миокардиальной дисфункции. Вазодилатирующее воздействие на малый круг кровообращения отмечено во всех группах больных. Наиболее выраженный эффект препарата проявился у больных с высокими значениями давления в легочной артерии и легочной гипертензией, обусловленной как миокардиальной, так и другой этиологией. Положительное влияние препарата при СН подтверждалось реакцией натрийуретических пептидов В-типа, уровень которых снижался по мере нарастания эффектов левосимендана у пациентов в наиболее тяжелом состоянии как при ХСН, так и при ОСН.

Второе направление в использовании левосимендана, заслуживающее внимания, связано с применением его для предоперационной оценки резервов

миокарда у пациентов с СН с целью уточнения тактики хирургического лечения. Регресс проявлений СН после введения препарата свидетельствует о сохранных резервах и возможности выполнения реконструктивной операции, а при отсутствии эффекта (наблюдали это у 10% наших пациентов) решают вопрос о трансплантации или использовании вспомогательных методов кровообращения. Предложенный подход является альтернативой использованию добутамина фармакологического теста, который в силу своих побочных эффектов (увеличение потребления миокардом кислорода, проаритмогенный эффект) имеет ограничения в данной группе пациентов.

P. Pollesello et al. [26] проанализировали 25 метаанализов, объединивших 16 исследовательских групп, в которые включено 6 000 пациентов. Сравнение левосимендана с добутамином и ингибиторами фосфодиэстеразы показало плохой прогноз при использовании двух последних препаратов. В 22 из 25 исследований доказано снижение летальности под влиянием левосимендана.

Неоднозначно можно оценить и дизайн некоторых исследований, посвященных левосимендану [3]. Например, в некоторых из них не соблюдена инструкция по разведению препарата (CHEETAN) или были включены пациенты с вазоплегией, что является противопоказанием к назначению левосимендана (CHEETAN, LEOPARD) [2].

Вполне логичным выглядит опубликованный группой авторитетных экспертов тезис о неправомерности оценки эффективности препаратов с коротким периодом действия на основании долгосрочных конечных точек, таких как 180-дневная летальность [25].

По мнению коллектива экспертов (Bernard Cholley et al., 2019) [9], имеются веские основания полагать, что левосимендан может быть полезен в конкретных подгруппах пациентов. К ним относятся пациенты с ОСН, получающие бета-блокаторы, и синдромом Такоцубо, а также больные, ожидающие трансплантации сердца или имплантации устройства вспомогательного кровообращения (обход левого желудочка), или для облегчения отключения от ЭКМО. Кроме того, левосимендан может использоваться в лечении некоторых пациентов с КШ, а также в качестве профилактического лечения перед операцией аортокоронарного шунтирования у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка. Для подтверждения этих потенциальных показаний требуются исследования с более высоким уровнем доказательств.

Дигоксин. Имеет очень узкие показания. Применяется у пациентов с ОСН и с фибрилляцией или трепетанием предсердий и частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 в мин, когда восстановление синусового ритма невозможно или не оправдано. Для контроля частоты сокращений желудочков рекомендуется назначение дигоксина [4].

Ингибитор фосфодиэстеразы III типа милринон имеет два механизма действия:

- блокада разрушения цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и усиление поступления кальция в кардиомиоцит, что повышает сократимость миокарда;
- синтез цГМФ (циклический гуазинмонофосфат), что сопровождается вазодилатацией и снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Метаанализ у пациентов, перенесших операцию на сердце (518 пациентов из 13 рандомизированных исследований), показал, что милринон увеличивал периоперационную летальность (13/249 [5,2%] против 6/269 [2,2%] в группе контроля, [OR] = 2,67 [1,05-6,79], $p = 0,04$). Эффект наблюдался только у пациентов, получавших для сравнения другой инотропный препарат, и не подтвердился в группе плацебо [30].

Применение инотропных препаратов при кардиогенном шоке. Ниже приводим некоторые особенности использования инотропных средств при КШ, основанные на результатах последних исследований.

Лечение норадреналином обеспечивает более высокую выживаемость у пациентов с КШ, чем дофамином (исследование SOAP-II) [10] и адреналином (исследование OPTIMA-CC) [20]. Более высокая краткосрочная и среднесрочная летальность при терапии адреналином в сравнении с другими инотро-

пами и вазопрессорами объясняется повышением нейрогормональной активации и степени повреждения миокарда и почек под воздействием адреналина [16]. При КШ после кардиохирургических вмешательств, требующих временного использования вспомогательного кровообращения, применение левосимендана во время отключения пациента от аппарата имеет преимущества перед милриноном и не сопровождается увеличением потребности в норадреналине [27]. Кроме того, кохрейновский обзор показал, что левосимендан превосходит добутамин в плане кратковременного выживания [12]. Проведенный систематизированный ранговый анализ GREAT показал, что сочетание вазопрессоров (адреналин, норадреналин, или допамин) с инодилататорами (добутамин, левосимендан или ингибиторы ФДЭ) приводит к лучшей выживаемости, чем изолированное использование вазопрессоров [24].

Алгоритм применения инотропных препаратов с определением показаний к их назначению, конкретных лекарственных средств и критериев для отключения от инотропной поддержки представлен на рис. 4.

Современные инотропные препараты (катехоламины и ингибиторы фосфодиэстеразы) увеличивают сократимость сердца благодаря механизмам, связанным с увеличением внутриклеточного цАМФ и кальция. Они могут иметь аритмогенные свойства, увеличивать ЧСС и потребность миокарда в кислороде и оказывать выраженный вазодилатационный эффект (в случае добутамина и милринона) (рис. 5). В этой связи исследования новых лекарственных средств, лишенных данных нежелательных эффектов, продолжаются [28]. Ниже приводим описание некоторых препаратов для лечения СН, которые проходят III фазу клинических испытаний.

Омекамтив мекарбил. Активатор сердечного миозина, который, как предполагают, ускоряет образование прочной связи активированного миозина с актином, увеличивая продуктивность механической работы, а также препятствуя непродуктивному отделению АТФ от миозина и потенциально уменьшая потребление АТФ (рис. 5). Препарат продемонстрировал возможность повышения сократимости сердца с заметным ростом сердечного выброса без увеличения внутриклеточного транзита кальция и потребности миокарда в кислороде. Общим клиническим результатом применения является увеличение систолического времени изгнания левого желудочка и фракции выброса [29].

Истароксим. Имеет двойной механизм действия: ингибирует Na^+/K^+ -АТФ-азу, увеличивая содержание внутриклеточного кальция и сократимость и стимулирует сарколеммный кальциевый насос, что приводит к более быстрому поглощению кальция СР и, соответственно, к улучшению миокардиальной релаксации или люзитропии. Таким образом, препарат обладает способностью улучшать систолическую и диастолическую функции сердца без увеличения потребности миокарда в кислороде [29].

Острая сердечная недостаточность и кардиогенный шок



Рис. 4. Тактика назначения инотропных препаратов у пациентов с острой сердечной недостаточностью с изменениями и дополнениями [11]

Fig. 4. Tactics of prescribing inotropic drugs in patients with acute heart failure with changes and additions [11]

Натрийуретические пептиды. Несиритид – рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид. Действует на рецепторы с собственной гуанилатциклазной активностью в гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках. Увеличивает внутриклеточную концентрацию цГМФ, вызывает дилатацию вен и артерий, дозозависимое снижение АД и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [15]. Кроме того, несиритид слегка увеличивает натрийурез. В исследовании VMAC у больных с острой декомпенсацией ХСН показано, что по сравнению с нитроглицерином препарат улучшал как гемодинамику, так и клиническую картину у пациентов с ОСН, однако различий по показателю 6-месячной летальности не получено. Из побочных эффектов отмечено развитие гипотонии [17].

Уларитид – человеческий рекомбинантный уродилатин (изоформа предсердного натрийуретического пептида (НУП), обнаруженного в моче человека). Уродилатин синтезируется почками, выделяется в почечных канальцах и способствует экскреции натрия через А-рецепторы НУП. Доклинические и ранние клинические исследования подтвердили способность уларитида вызывать значительную вазодилатацию, а также увеличивать натрийурез и диурез. Это сопровождается дозозависимым уменьшением ДЗЛА, общего периферического

сосудистого сопротивления и NT-pro-BNP, увеличением сердечного выброса, а также уменьшением одышки (по оценке пациента) [13].

Уларитид, вероятно, является более мощным препаратом, чем несиритид, однако исследования его клинической эффективности продолжаются.

Ингибиторы рецепторов вазопрессина. Известны два вида рецепторов вазопрессина: V1a и V2. Через V1a-рецептор опосредуется вазопрессин-индуцированная вазоконстрикция, а через V2-рецепторы – всасывание воды в почках.

Кониваптан – комбинированный антагонист V1- и V2-рецепторов, позволяющий значительно уменьшить ДЗЛА и давление в правом предсердии, а также увеличить выделение мочи без изменения сердечного индекса или других гемодинамических параметров у больных со стабильной ХСН. Кониваптан одобрен FDA [14, 18] для лечения нормоволемической гипонатриемии.

Толваптан – избирательный антагонист V2-рецепторов. В ряде исследований показано, что при лечении толваптаном у больных с диагностированной ХСН (ФВ < 40%), а также [18] госпитализированных с ОСН и перегрузкой объемом, значительно уменьшалась диуретическая терапия и повышалась концентрация натрия в сыворотке крови, что улучшало показатели функции сердца. Однако убедительных данных о влиянии терапии толваптаном

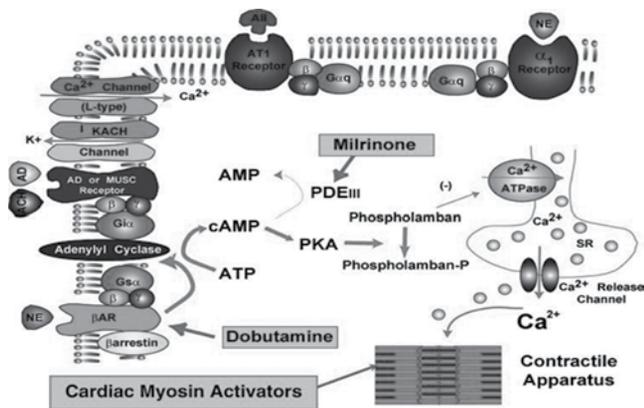


Рис. 5. Механизм действия милринона, добутамина и активаторов миозина [29]. Cardiac Myosin Activators – активаторы сердечного миозина; Contractile Apparatus – сократительный аппарат; Release Channel – выпускной канал; Dobutamine – добутамин; Phospholamban-P – фосфоламбан-P; Adenylyl Cyclase – аденилатциклаза; Milrinone – милринон; AD or MUSC Receptor – мускариновые рецепторы; ATP – аденозинтрифосфат; AMP – аденозинмонофосфат; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; PDE III – фосфодиэстераза III; PKA – протеинкиназа A; ATPase – АТФ-аза; NE-естественные киллеры; ACH – ацетилхолин; B-arrestin-бета-арестин

Fig. 5. Mechanism of action of milrinone, dobutamine, and myosin activators [29]

на летальность пациентов, госпитализированных по поводу СН, не получено [14, 18].

Еще одно перспективное направление в лечении СН связано с использованием генных технологий. В генной терапии СН используют вирусные векторы, такие как аденоассоциированные векторы (AAV) для доставки терапевтической ДНК и РНК к ядрам дисфункциональных кардиомиоцитов в целях непосредственного вмешательства в генетическую и молекулярную основу клеток. В одном из направлений в качестве мишени используется генная модификация кальциевой АТФ-азы сердечной саркоплазматической сети (SERCA2a),

критического насоса, регулирующего цикличность кальция в кардиомиоците, снижение активности которого является признаком СН [31]. Полученные результаты исследований CUPID-1 и CUPID-2 неоднозначны, поэтому работы в данном направлении продолжаются.

Заключение

Современные медикаментозные средства для лечения ОСН обладают целым рядом недостатков и нежелательных эффектов. Вазодилаторы не могут использоваться при артериальной гипотонии. Инотропные препараты (катехоламины и ингибиторы фосфодиэстеразы) имеют проаритмогенный эффект, повышают потребность миокарда в кислороде, могут вызывать избыточную вазодилатацию. Летальность больных, получающих эти препараты и вазопрессорные средства, остается на высоком уровне. Имеются убедительные данные о положительном гемодинамическом эффекте кальциевого сенситайзера левосимендана у пациентов с выраженной СН и у кардиохирургических больных некоторых категорий, однако вопросы, касающиеся его влияния на долгосрочную выживаемость пациентов, остаются дискуссионными. Для их уточнения необходимы исследования с продуманным дизайном, не противоречащим инструкции по применению левосимендана, показаниям и противопоказаниям к его использованию. В частности, ситуация может проясниться, если в таких исследованиях будут использованы временные конечные точки исследования, сопоставимые с продолжительностью действия изучаемых препаратов. В ближайшей перспективе будут получены данные, которые позволят оценить возможность широкого клинического использования новых групп препаратов: активаторов сердечного миозина, натрийуретических пептидов, ингибиторов рецепторов вазопрессина, препаратов, влияющих на экспрессию кальциевой АТФ-азы сердечной саркоплазматической сети (SERCA2a), в том числе полученных с помощью генно-инженерных технологий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев М. А., Еременко А. А., Дымова О. В. и др. Применение левосимендана при подготовке пациенток с хронической сердечной недостаточностью к кардиохирургическим операциям // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 3 (143). - С. 59-62.
2. Баутин А. А., Ксендикова А. В., Белолипецкий С. С. и др. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2019. - № 2. - С. 66-74. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.

REFERENCES

1. Babaev M.A., Eremenko A.A., Dymova O.V. et al. The use of levosimendan in the preparation of patients with chronic heart failure for cardiac surgery. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2017, no. 3 (143), pp. 59-62. (In Russ.)
2. Bautin A.A., Ksendikova A.V., Belolipetskiy S.S. et al. On the possibility of using pharmacological indices to predict the course of the postoperative period of cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 66-74. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.

3. Козлов И. А., Кричевский Л. А. Оценка эффективности левосимендана в кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 4. - С. 81-82. //doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
4. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. - 2018. - № 58 (S6). DOI: 10.18087/cardio.2475.
5. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН) // Журнал Сердечная недостаточность. - 2016. - Т. 17, № 5. - С. 299-305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.22.
6. Agostoni P, Farmakis D. T., García-Pinilla J. M. et al. Haemodynamic balance in acute and advanced heart failure: an expert perspective on the role of Levosimendan // Card Fail Rev. - 2019. - Vol. 5, № 3. - P. 155-161. doi: 10.15420/cfr.2019.01.R1. eCollection 2019 Nov.
7. Bistola V, Simitsis P, Farmakis D. et al. Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure // Clin. Res. Cardiol. - 2018. - Vol. 107, № 1. - P. 76-86. doi: 10.1007/s00392-017-1161-7. Epub 2017 Sep 18.
8. Chen Q. H., Zheng R. Q., Lin H. et al. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // Crit. Care. - 2017. - Vol. 21, № 1. - P. 253. doi: 10.1186/s13054-017-1848-1.
9. Cholley B., Levy B., Fellahi J. L. et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper // Crit. Care. - 2019. - Vol. 23, № 1. - P. 385. doi: 10.1186/s13054-019-2674-4.
10. De Backer D., Biston P., Devriendt J. et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362, № 9. - P. 779-789. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
11. Farmakis D., Agostoni P., Baholli L. et al. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus // Int. J. Cardiol. - 2019. - Vol. 297. - P. 83-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.005. Epub 2019 Sep 6.
12. Fedele F., Severino P., Calcagno S. et al. Heart failure: TNM-like classification // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. - Vol. 63, № 19. - P. 1959-1960. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.552. Epub 2014 Mar 19.
13. Forssmann W., Meyer M., Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications // Cardiovasc. Res. 2001. - Vol. 51, № 3. - P. 450-462. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00331-5.
14. Gheorghiadu M., Gattis W. A., O'Connor C. M. et al. Acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin antagonist in congestive heart failure (ACTIV in CHF) investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial // JAMA. - 2004. - Vol. 291, № 16. - P. 1963-1971. DOI: 10.1001/jama.291.16.1963.
15. Iyengar S., Feldman D. S., Trupp R. et al. Nesiritide for the treatment of congestive heart failure // Expert Opin Pharmacother. - 2004. - Vol. 5, № 4. - P. 901-907. DOI: 10.1517/14656566.5.4.901.
16. Jacky A., Rudiger A., Krüger B. et al. Comparison of Levosimendan and Milrinone for ECLS weaning in patients after cardiac surgery-a retrospective before-and-after study // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2018. - Vol. 32, № 5. - P. 2112-2119. doi: 10.1053/jjvca.2018.04.019. Epub 2018 Apr 6.
17. Keating G. M., Goa K. L. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure // Drugs. - 2003. - Vol. 63, № 1. - P. 47-70. DOI: 10.2165/00003495-200363010-00004.
18. Konstam M. A., Gheorghiadu M., Burnett J. C. Jr. et al. Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial // JAMA. - 2007. - Vol. 297, № 12. - P. 1319-1331. Epub 2007 Mar 25. DOI: 10.1001/jama.297.12.1319.
19. Léopold V., Gayat E., Pirracchio R. et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients // Intens. Care Med. - 2018. - Vol. 44, № 6. - P. 847-856. doi: 10.1007/s00134-018-5222-9. Epub 2018 Jun 1.
20. Levy B., Clere-Jehl R., Legras A. et al. Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2018. - Vol. 72, № 2. - P. 173-182. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
21. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R. et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods // Intens. Care Med. - 2011. - Vol. 37, № 2. - P. 290-301. doi: 10.1007/s00134-010-2073-4. Epub 2010 Nov 18.
3. Kozlov I.A., Krichevskiy L.A. Evaluation of levosimendan efficacy in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 81-82. (In Russ.) //doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*, 2018, no. 58 (S6). (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2475.
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Journal Serdechnaya Nedostatochnost*, 2016, vol. 17, no. 5, pp. 299-305. (In Russ.) doi:10.18087/rhfj.2016.5.22.
6. Agostoni P., Farmakis D.T., García-Pinilla J.M. et al. Haemodynamic balance in acute and advanced heart failure: an expert perspective on the role of Levosimendan. *Card Fail Rev.*, 2019, vol. 5, no. 3, pp. 155-161. doi: 10.15420/cfr.2019.01.R1. eCollection 2019 Nov.
7. Bistola V., Simitsis P., Farmakis D. et al. Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure. *Clin. Res. Cardiol.*, 2018, vol. 107, no. 1, pp. 76-86. doi: 10.1007/s00392-017-1161-7. Epub 2017 Sep 18.
8. Chen Q.H., Zheng R. Q., Lin H. et al. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 253. doi: 10.1186/s13054-017-1848-1.
9. Cholley B., Levy B., Fellahi J.L. et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 385. doi: 10.1186/s13054-019-2674-4.
10. De Backer D., Biston P., Devriendt J. et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 9, pp. 779-789. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
11. Farmakis D., Agostoni P., Baholli L. et al. A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus. *Int. J. Cardiol.*, 2019, vol. 297, pp. 83-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.005. Epub 2019 Sep 6.
12. Fedele F., Severino P., Calcagno S. et al. Heart failure: TNM-like classification. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 63, no. 19, pp. 1959-1960. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.552. Epub 2014 Mar 19.
13. Forssmann W., Meyer M., Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc. Res.*, 2001, vol. 51, no. 3, pp. 450-462. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00331-5.
14. Gheorghiadu M., Gattis W.A., O'Connor C. M. et al. Acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin antagonist in congestive heart failure (ACTIV in CHF) investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, vol. 291, no. 16, pp. 1963-1971. doi: 10.1001/jama.291.16.1963.
15. Iyengar S., Feldman D.S., Trupp R. et al. Nesiritide for the treatment of congestive heart failure. *Expert Opin Pharmacother.*, 2004, vol. 5, no. 4, pp. 901-907. doi: 10.1517/14656566.5.4.901.
16. Jacky A., Rudiger A., Krüger B. et al. Comparison of Levosimendan and Milrinone for ECLS weaning in patients after cardiac surgery-a retrospective before-and-after study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 5, pp. 2112-2119. doi: 10.1053/jjvca.2018.04.019. Epub 2018 Apr 6.
17. Keating G. M., Goa K. L. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs*, 2003, vol. 63, no. 1, pp. 47-70. doi: 10.2165/00003495-200363010-00004.
18. Konstam M.A., Gheorghiadu M., Burnett J.C.Jr. et al. Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, 2007, vol. 297, no. 12, pp. 1319-1331. Epub 2007 Mar 25. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
19. Léopold V., Gayat E., Pirracchio R. et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 6, pp. 847-856. doi: 10.1007/s00134-018-5222-9. Epub 2018 Jun 1.
20. Levy B., Clere-Jehl R., Legras A. et al. Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 2, pp. 173-182. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
21. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R. et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intens. Care Med.*, 2011, vol. 37, no. 2, pp. 290-301. doi: 10.1007/s00134-010-2073-4. Epub 2010 Nov 18.

22. Mebazaa A., Tolppanen H., Mueller C. et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance // *Intens. Care Med.* - 2016. - Vol. 42, № 2. - P. 147-163. doi: 10.1007/s00134-015-4041-5. Epub 2015 Sep 14.
23. Mosterd A., Hoes A. W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.* - 2007. - Vol. 93, № 9. - P. 1137-1146. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270.
24. Pirracchio R., Parenica J., Resche Rigon M. et al. GREAT network. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 8. - P. e71659. doi: 10.1371/journal.pone.0071659. eCollection 2013.
25. Pollesello P., Ben Gal T., Bettex D. et al. Short-term therapies for treatment of acute and advanced heart failure-why so few drugs available in clinical use, why even fewer in the pipeline? // *J. Clin. Med.* - 2019. - Vol. 8, № 11. pii: E1834. doi: 10.3390/jcm8111834.
26. Pollesello P., Parissis J., Kivikko M. et al. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 209. - P. 77-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. Epub 2016 Feb 3.
27. Schumann J., Henrich E. C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2018. - Vol. 1. CD009669. doi: 10.1002/14651858.CD009669.pub3.
28. Teerlink J. R., Metra M., Zacà V. et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond // *Heart Fail Rev.* - 2009. - Vol. 14, № 4. - P. 243-253. doi: 10.1007/s10741-009-9153-y.
29. Teerlink J. R. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators // *Heart Fail Rev.* - 2009. - Vol. 14, № 4. - P. 289-298. doi: 10.1007/s10741-009-9135-0.
30. Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Ponschab M. et al. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2012. - Vol. 26, № 1. - P. 70-77. doi:10.1053/j.jvca.2011.06.022. Epub 2011 Sep 22.
31. Zhai Y., Luo Y., Wu P., Li D. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides // *J. Med. Genet.* - 2018. - Vol. 5. - P. 287-296. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105120. Epub 2018 Feb 24.
22. Mebazaa A., Tolppanen H., Mueller C. et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 2, pp. 147-163. doi: 10.1007/s00134-015-4041-5. Epub 2015 Sep 14.
23. Mosterd A., Hoes A. W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007, vol. 93, no. 9, pp. 1137-1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
24. Pirracchio R., Parenica J., Resche Rigon M. et al. GREAT network. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 8, pp. e71659. doi: 10.1371/journal.pone.0071659. eCollection 2013.
25. Pollesello P., Ben Gal T., Bettex D. et al. Short-term therapies for treatment of acute and advanced heart failure-why so few drugs available in clinical use, why even fewer in the pipeline? *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 11. pii: E1834. doi: 10.3390/jcm8111834.
26. Pollesello P., Parissis J., Kivikko M. et al. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 209, pp. 77-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. Epub 2016 Feb 3.
27. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018, vol. 1, CD009669. doi: 10.1002/14651858.CD009669.pub3.
28. Teerlink J.R., Metra M., Zacà V. et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev.*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 243-253. doi: 10.1007/s10741-009-9153-y.
29. Teerlink J.R. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. *Heart Fail Rev.*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 289-298. doi: 10.1007/s10741-009-9135-0.
30. Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Ponschab M. et al. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 1, pp. 70-77. doi:10.1053/j.jvca.2011.06.022. Epub 2011 Sep 22.
31. Zhai Y., Luo Y., Wu P., Li D. New insights into SERCA2a gene therapy in heart failure: pay attention to the negative effects of B-type natriuretic peptides. *J. Med. Genet.*, 2018, vol. 5, pp. 287-296. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105120. Epub 2018 Feb 24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2.

Еременко Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии II (кардиореанимации II).

Тел.: +7 (499) 246-58-81.

E-mail: aereenko54@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky,
2, Abrikosovsky Lane, GSP-1,
Moscow, 119991.

Aleksandr A. Eremenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences,
Head of Intensive Care Department II (Cardiac Intensive Care II).

Phone: +7 (499) 246-58-81.

Email: aereenko54@mail.ru