



№ 1/2015

# Неотложная кардиология

---

Emergency cardiology

Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии  
<http://www.acutecardioj.ru/>

# Неотложная кардиология

## Emergency cardiology

№ 1/2015

### Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии



**Издатель**  
ООО «Издательство  
ГРАНАТ»  
Адрес: 121471, г. Москва,  
ул. Рябиновая, д. 44,  
помещение 1  
тел.: +7-499-391-4804  
e-mail:  
granat.publ@gmail.com

**Генеральный директор**  
Ананич С. В.

**Научный редактор**  
Лякишев А. А.

**Литературные редакторы**  
Мелешенко Т. В., Рыбак В. И.

**Дизайн, верстка**  
Башкова А. Б., Косовская Ю. Г.

**Реклама**  
Ананич С. В.  
s.ananich@granatbooks.ru

Тираж 3000 экз.

Отпечатано  
в ОАО «Можайский  
полиграфический  
комбинат»  
143200, г. Можайск,  
ул. Мира, 93.  
www.oaomprk.ru  
www.oaomprk.pf

#### Главный редактор

Руда М. Я.

#### Заместитель

#### главного редактора

Явелов И. С.

#### Редактор номера

Жиров И. В.

#### Ответственный секретарь

Комаров А. Л.

#### Редакционная коллегия

Аверков О. В.

Абуггов С. А.

Голицын С. П.

Певзнер Д. В.

Терещенко С. Н.

Синицын В. Е.

Жиров И. В.

Шпектор А. В.

#### Редакционный совет

Алесян Б. Г. (Москва)

Алехин М. Н. (Москва)

Архипов М. В. (Екатеринбург)

Багненко С. Ф. (Санкт-Петербург)

Беялов Ф. И. (Иркутск)

Барбараш О. Л. (Кемерово)

Галевич А. С. (Казань)

Говорин А. В. (Чита)

Грацианский Н. А. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Жбанов И. В. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кириенко А. И. (Москва)

Космачева Е. Д. (Краснодар)

Кочетов А. Г. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Марков В. А. (Томск)

Моисеев В. С. (Москва)

Олейников В. Э. (Пенза)

Панченко Е. П. (Москва)

Протопопов А. В. (Красноярск)

Сайфудинов Р. И. (Оренбург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Соколов В. В. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Сыркин А. Л. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шлык С. В. (Ростов-на-Дону)

Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург)

Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону)

Чазов Е. И. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург)

Якушин С. С. (Рязань)

Адрес редакции: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ,  
Общество специалистов по неотложной кардиологии E-mail: info@acutecardioj.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-56456 от 24 декабря 2013 г.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе в электронных СМИ, возможны только  
с письменного разрешения редакции.

Мнение редколлегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций.

## СОДЕРЖАНИЕ

Что мы знаем об острой сердечной недостаточности?

С. Н. Насонова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко

*What do we know about acute heart failure?*

S. N. Nasonova, I. V. Zhiron, S. N. Tereshchenko

---

3

Острая сердечная недостаточность на догоспитальном этапе

Т. М. Ускач, И. В. Косицына, А. В. Голубев

*Acute heart failure in the prehospital setting*

T. M. Uskach, I. V. Kositsyna, A. V. Golubev

---

12

Новые возможности в терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности:  
фокус на серелаксин

И. В. Жиров

*Advances in the therapy of acute decompensated heart failure: Focus on Serelaxin*

I. V. Zhiron

---

20

Острая сердечная недостаточность у больных с острым коронарным синдромом

О. В. Аверков, Е. Е. Тюлькина, Е. П. Павликова, Л. Н. Мищенко, И. Г. Гордеев

*Acute heart failure in patients with acute coronary syndrome*

O. V. Averkov, E. E. Tyulkina, E. P. Pavlikova, L. N. Mishchenko, I. G. Gordeev

---

30

Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: позиции левосимендана

И. С. Явелов

*Medical treatment of acute heart failure: the role of levosimendan*

I. S. Yavelov

---

41

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению  
хронической и острой сердечной недостаточности (часть 2)

*Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure (part 2)*

---

54

# Что мы знаем об острой сердечной недостаточности?

С. Н. Насонова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, вариантов течения и патофизиологии острой сердечной недостаточности. Затронута нерешенная проблема терминологии острой сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, эпидемиология, варианты течения, терминология, патофизиология.  
(Неотложная кардиология 2015; № 1:3—11)

# What do we know about acute heart failure?

S. N. Nasonova, I. V. Zhiron, S. N. Tereshchenko

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The article reviews epidemiology, pathophysiology and various clinical presentations of acute heart failure. It also discusses current terminological problems concerning acute heart failure.

**Keywords:** acute heart failure, epidemiology, clinical presentations, terminology, pathophysiology.  
(Emergency Cardiology 2015; № 1:3—11)

**О**страя сердечная недостаточность (ОСН) — это клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением или нарастанием симптомов сердечной недостаточности, связанных с нарушением функции сердца, который требует экстренного вмешательства. Нарушение функции сердца может развиваться ввиду снижения систолической функции миокарда левого или правого желудочка, диастолической дисфункции, нарушений ритма и проводимости сердца, нарушений пред- и постнагрузки [1].

Если учесть, что сердечная недостаточность во всем мире является первой причиной госпитализации пациентов старше 65 лет [2], то придется признать, что проблема лечения сердечной недостаточности остается наиболее актуальной для здравоохранения всех стран мира. Более 24% пациентов умирают в первый год от момента постановки диагноза, а в последующие пять лет летальность достигает 50% [3], причем через 3 мес после выписки из стационара летальность составляет 10—20% и через 6 мес — 20—30% [4, 5]. Несмотря на значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) последних десятилетий, отмечается неуклонный рост числа таких пациентов. Так, с 1979 по 2004 г. количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в США выросло более чем в три раза [2], а среднее число пациентов, впервые госпитализированных в стационары по поводу ХСН с 1968 по 1989 г., возросло с 2,0 до 2,5—2,7 на 1000 госпитализированных больных [6]. Что еще более важно — госпитализация является неблагоприятным прогностическим фактором повторных госпитализаций и летальности.

Проблеме изучения *эпидемиологии* ОСН, характеристике пациентов посвящено большое количество регистров, на основании которых можно утверждать, что большинство пациентов, имеющих проявления острой декомпенсации, — женщины старших возрастных групп; примерно половина госпитализированных больных с ОСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), однако их прогноз сопоставим с прогнозом пациентов со сниженной ФВ ЛЖ; кроме того, у большинства пациентов нормальное или повышенное артериальное давление (АД) [7—12]. Наиболее крупным исследованием, посвященным проблеме острой сердечной недостаточности, является исследование ADHERE [8]. В него были включены более 100 000 пациентов, имевших признаки ОСН. Средний возраст пациентов составил 75 лет, причем пациентов возрастной группы старше 75 лет было 50%. Женщин было на 2% больше, чем мужчин. У 47% пациентов было выявлено снижение ФВ ЛЖ менее 40%, и 53% больных страдали ОСН с сохраненной систолической функцией миокарда левого желудочка. Впервые выявленная ОСН была у 24% пациентов, остальные ранее имели проявления ХСН. Наиболее значимым выводом данного исследования был тот факт, что

половина пациентов имеют систолическое АД более 140 мм рт. ст. [8]. Следует отметить, что большинство характеристик пациентов с острой сердечной недостаточностью имеют значительные различия в зависимости от географического положения, возможностей медицинского обеспечения страны и ряда других факторов. В рамках того же исследования ADHERE был проведен анализ ADHERE-US (пациенты, включенные в регистр на территории США) и ADHERE-International (пациенты, включенные в исследование на территории Латинской Америки, Азии и Австралии) [9]. В этот анализ вошли пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ. Пациенты, включенные в США, были более пожилыми (77,2 по сравнению с 71,0 года) и чаще имели сопутствующую патологию, такую как анемия, заболевания почек и бронхолегочной системы, сахарный диабет, перенесенное в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения. Среди них встречалось больше женщин, чем мужчин (61,8 по сравнению с 54,7%), причем подавляющее большинство из них имели артериальную гипертензию. Однако по клиническим проявлениям ОСН более тяжелыми были пациенты в регистре ADHERE-International, хотя уровень предшествownika мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) был одинаков в обеих группах пациентов [9]. Этот анализ еще раз заставляет задуматься о том, что необходимо проводить национальные исследования, направленные на выявление эпидемиологических особенностей данной категории пациентов, что может помочь в разработке не только схем лечения, но и методов профилактики.

На территории Европы, включая Россию, также проводились многочисленные исследования, посвященные проблемам ОСН, наиболее крупномасштабные из них Euro Heart Failure Survey I (EHFS) [1] и EHFS II [11], в которые были включены более 11 000 пациентов. Европейская популяция пациентов с ОСН была более молодой (70 лет) по сравнению с пациентами Нового Света, и количество более пожилых пациентов было меньшим (лишь 34% пациентов в возрасте старше 75 лет имели признаки ОСН). Было зарегистрировано большее число пациентов (37%), которые в своей жизни впервые столкнулись с проявлениями ОСН. Этиологические причины развития ОСН распределились также несколько иначе: преобладание ИБС и несколько меньшая частота встречаемости артериальной гипертензии [1, 11].

Одним из последних регистров, проведенных в Европе, было исследование IN-HF Outcome Registry. Оно было проведено с целью изучения течения, прогноза, количества повторных госпитализаций у пациентов с ОСН. В исследование были включены 1669 пациентов, госпитализированных в стационары Италии. Среди них лишь 22,6% были с сохраненной ФВ ЛЖ, что гораздо меньше по сравнению с другими исследованиями. Однако следует отметить, что конечной точкой была избрана как раз ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (среднее

значение (mean  $\pm$  SD) — 58,3  $\pm$  6,9%), в то время как в других наблюдениях — 40—45%; половина пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были с явлениями ОСН, развившейся de novo. Больные в группе с сохраненной ФВ ЛЖ были более старшей возрастной категории по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ, причем как в группе ОСН de novo, так и с декомпенсированной ХСН. В подавляющем большинстве это были женщины, что согласуется и со многими другими исследованиями. Ишемическая этиология развития ОСН была основной в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, а повышенное систолическое АД фиксировалось чаще в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Следует отметить, что более высокое систолическое АД было отмечено у пациентов с ОСН de novo. Анамнез фибрилляции предсердий был чаще у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. При анализе клинических факторов, которые провоцировали манифестацию проявлений ОСН, закономерно были отмечены: гипертонический криз в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, причем в группе de novo он встречался чаще по сравнению с группой пациентов, имеющих декомпенсацию ХСН и ОИМ в группе со сниженной ФВ ЛЖ и декомпенсацией ХСН. Пароксизмы фибрилляции предсердий, которые могли быть причиной ОСН, встречались с такой же частотой у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (16,6%), как и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (12,5% при  $P = 0,07$ ). Госпитальная летальность пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ была ниже по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ, но данные преимущества полностью нивелировались через 1 год наблюдения. Частота повторных госпитализаций как через 90 дней, так и через 1 год была одинаковой в обеих группах.

В Российской Федерации о распространенности ОСН можно судить по результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН, которое было выполнено в 22 регионах и включило в себя 6884 больных. Показано, что среди всех пациентов, госпитализированных в стационары с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХСН как основная причина госпитализации была у 16,8% больных. Оценка ХСН проводилась по Фраммингемским критериям, что предполагает наличие признаков декомпенсации сердечной недостаточности. ХСН была отмечена в диагнозе у 92% всех госпитализированных больных в стационары, имеющие кардиологическое отделение [10]. Исключительно проблеме ОСН на территории РФ посвящено исследование ОРАКУЛ-РФ, публикацию результатов которого следует ожидать в ближайшее время. Однако результаты Павловского регистра, который вошел в это большое исследование, уже опубликованы. В данный регистр были включены 1001 пациент с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности. Среди больных преобладали женщины старших возрастных групп; более половины пациентов имели сохраненную ФВ ЛЖ; средний возраст составил

69,4  $\pm$  11,8 года; женщин было 58%; 28% пациентов имели ФВ ЛЖ менее 35%, 36% — в диапазоне от 36 до 45%. Фибрилляция предсердий была отмечена у каждого шестого, гипотония (менее 115 мм рт. ст.) — у 19% пациентов. Большой процент (73%) по сравнению с общеевропейской популяцией пациентов имели артериальную гипертензию. Почти все пациенты (988 из 1001) имели более одного заболевания, среди них анемия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, пневмонии [13].

В настоящее время стартовал Международный регистр с целью оценки медицинской практики и долгосрочного наблюдения за лечением сердечной недостаточности (REPORT-HF). Данный регистр будет проводиться на территории Европы, Ближнего Востока, Африки, Северной и Южной Америки, Азии и стран Тихоокеанского региона, в исследование планируется включить порядка 20 000 пациентов с сердечной недостаточностью. В отличие от предыдущих многочисленных регистров данное наблюдение будет долгосрочным, его предполагаемая длительность — 3 года. Основными целями данного регистра является оценка характеристики пациентов (впервые возникшая ОСН или декомпенсация ХСН), попытка выявления причин, приведших к появлению симптомов ОСН, оценка основных схем лечения пациентов и ресурсов здравоохранения после выписки из стационара, оценка качества жизни. Исследование планируется завершить к 2020 г.

Вопрос терминологии острой сердечной недостаточности достаточно сложен, поскольку дефиниция терминов, употребляемых для описания данного синдрома, в ряде рекомендаций различна. Для описания этого синдрома специалисты Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца в 2013 г. ввели термины «острая сердечная недостаточность», «синдромы острой сердечной недостаточности» или «острая декомпенсация сердечной недостаточности» [14]. Существовали попытки замены термина ОСН на термин «сердечная недостаточность, требующая госпитализации» [15]. Однако применение данного термина не только вызывает сомнения по причине отсутствия четких критериев для госпитализации пациента, но и зависит от клинической практики и возможностей медицинских учреждений различных регионов. В рекомендациях Европейского кардиологического общества используются термины «de novo» (впервые возникшая) и «острая декомпенсация ХСН» [16]. Несколько иной подход демонстрируется в рекомендациях Японского кардиологического общества от 2011 г., которые в одной из шести категорий ОСН — острой декомпенсированной сердечной недостаточности — выделяют категории «de novo» и «декомпенсация ХСН» [17]. В Российских национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества тера-

певтов по диагностике и лечению ХСН от 2013 г. различают острую и хроническую сердечную недостаточность (СН). Под острой СН принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока, которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда. Чаще встречается хроническая форма СН, для которой характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и признаков ХСН, так называемая застойная сердечная недостаточность [18]. Однако в случае применения данного термина не акцентируется внимание на том факте, является ли данное событие *de novo* или эпизодом декомпенсации ХСН. Тем не менее следует учитывать, что пациенты с ОСН *de novo* и острой декомпенсацией ХСН, а таковых большинство — около 80—90% [19], гетерогенны по патофизиологическим механизмам, степени вовлеченности компенсаторных реакций и клиническим проявлениям. Так, если сравнивать пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и пациентов, имеющих признаки острой декомпенсации сердечной недостаточности и требующих госпитализации, то они принципиально различаются как по параметрам гемодинамики и нейрогормональному профилю, так и по степени выраженности оксидативного стресса, воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, острая сердечная недостаточность и острая декомпенсированная сердечная недостаточность также имеют ряд отличий: прежде всего, по степени выраженности отеочного синдрома, вовлечению почек в патологический процесс, присоединению интеркуррентных инфекций [20]. Так, острая сердечная недостаточность, вероятнее всего, будет протекать по типу кардиогенного шока или по клиническому варианту ОСН с отеком легких. Что касается острой декомпенсированной сердечной недостаточности, то это состояние может быть как *de novo*, так и острой декомпенсацией ХСН как таковой. Как было показано в ряде исследований, ухудшение течения ХСН, увеличение массы тела пациентов предшествовало развитию клинически выраженного отеочного синдрома, который заставил бы пациента обратиться за медицинской помощью [21]. Кроме того, существует ряд ситуаций, когда пациенты с ХСН, будучи неопределенное время в компенсированном состоянии, ввиду воздействия каких-либо провоцирующих факторов впервые встречаются с проблемой декомпенсации ХСН. Нужно ли эти эпизоды определять терминами «*de novo*» или «острая декомпенсация ХСН» и следует ли данные случаи рассматривать как обострение ХСН? Более того, иногда причиной обращения за медицинской помощью являются вовсе не нарастание одышки или иных проявлений сердечной недостаточности, а иные жа-

лобы, но при обследовании выявляются признаки венозного застоя по малому или большому кругу кровообращения, что требует коррекции терапии. Таким образом, граница между ХСН, обострением ХСН и острой декомпенсацией ХСН размыта, а термин «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» не всегда отражает сроки развития данного ургентного состояния, а лишь подчеркивает необходимость оказания немедленной медицинской помощи. Что касается четких критериев выписки из стационара, то их не существует. Следует признать, что у части больных явления венозного застоя по малому или большому кругу кровообращения не могут быть скомпенсированы полностью ввиду гемодинамических особенностей развития синдрома СН. С учетом этого термин «ухудшение сердечной недостаточности» при повторном нарастании явлений венозного застоя представляется оправданным.

Кроме острой декомпенсированной ХСН выделяют и другие клинические варианты течения ОСН: ОСН с отеком легких, кардиогенный шок, ОСН с высоким сердечным выбросом, гипертензивная ОСН и правожелудочковая сердечная недостаточность [1, 14, 15]. Следует выделять клинический вариант развития ОСН, поскольку это определяет и дальнейшую тактику ведения таких пациентов (табл. 1).

Если говорить о ФВ ЛЖ у пациентов с ОСН, то следует отметить, что выделяют ОСН со сниженной ФВ ЛЖ и ОСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Причем прогноз пациентов с ОСН и сохраненной ФВ ЛЖ достаточно серьезный: 5-летняя выживаемость составляет 70%, а риск повторных госпитализаций такой же, как у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ составляют примерно половину от всех больных с проявлениями ОСН [22]. Их число несколько различается в разных исследованиях ФВ ЛЖ была 40—45% [7—12]. Как бы то ни было, пристального внимания врачей заслуживают не только пациенты с проявлениями гипотонии, но и группа больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

Причинами развития ОСН могут быть как кардиологические заболевания, так и патологические состояния других органов и систем. К кардиологическим заболеваниям относятся ИБС, артериальная гипертония, фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца, ТЭЛА, остро развившиеся поражения клапанного аппарата сердца, перикардиты, миокардиты, расслоение аорты. Со стороны других органов и систем наиболее часто встречаются патология эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет); интеркуррентные инфекции (пневмония, острая мочевиная инфекция); применение некоторых лекарственных препаратов, алкоголя; анемия; а также хроническая обструктивная болезнь легких. Кроме заболеваний, лежащих в

**Таблица 1.** Различные варианты острой сердечной недостаточности

Клиническое состояние	Симптомы	Гемодинамические параметры	Другие диагностические признаки
I. Острая декомпенсированная ХСН	Периферические отеки, одышка	САД: норма/повышено; СИ: норма/повышен; ДЗЛА: незначительное повышение	Рентгенография: норма или умеренный интерстициальный отек легких, возможен плевральный выпот
II. ОСН с АГ (гипертонический криз)	Одышка, возможны олигурия, анурия	САД: высокое (180/100 мм рт. ст.); СИ: норма/повышен	Рентгенография: норма или умеренный интерстициальный отек легких
III. ОСН с отеком легких	Выраженная одышка, тахипноэ, тахикардия	САД: нижняя граница нормы	Рентгенография: альвеолярный отек легких; SaO <sub>2</sub> 90%
IVa. Низкий СВ или кардиогенный шок	Признаки гипоперфузии; олигурия	САД: нижняя граница нормы; СИ: низкий, менее 2,2 л/мин/м <sup>2</sup> ; ДЗЛА: 16 мм рт. ст.	—
IVb. Тяжелый кардиогенный шок	Выраженная гипоперфузия; олигурия, анурия	САД: 90 мм рт. ст.; СИ: очень низкий, менее 1,8 л/мин/м <sup>2</sup> ; ДЗЛА: 18 мм рт. ст.	Выраженная систолическая дисфункция левого желудочка
V. ОСН с высоким СВ	Теплые конечности, часто тахикардия	САД: вариабельно; СИ: повышен; ДЗЛА: норма/повышено	—
VI. Правожелудочковая ОСН	Отеки, выраженное набухание яремных вен, в легких хрипов нет	САД: низкое; СИ: низкий; ДЗЛА: низкое	Рентгенография: признаков застоя в легких нет; признаки легочной гипертензии; при ТЭЛА повышение уровня МНП

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; МНП — мозговой натрийуретический пептид; СВ — сердечный выброс; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом.

**Рисунок 1.** Провоцирующие факторы и причины острой сердечной недостаточности.

основе острой сердечной недостаточности, выделяют и провоцирующие факторы, такие как острый коронарный синдром, инфекции, аритмии, клапанные патологии, а также низкая приверженность пациентов к назначенной ранее терапии, несоблюдение водно-солевого режима или чрезмерные физические нагрузки (рис. 1) [14, 16].

Следует отметить, что повышенное неконтролируемое АД может лежать в основе развития ОСН, а низкий уровень АД является предиктором не только

плохого прогноза, но риска повторных госпитализаций. Так, в исследовании OPTIMIZE-HF было продемонстрировано, что у пациентов с систолическим АД < 119 мм рт. ст. была наименьшая ФВ ЛЖ (33%), максимальная госпитальная летальность, а также летальность через 60 и 90 дней по сравнению с пациентами с более высокими цифрами АД. Причем чем выше систолическое АД, тем выше ФВ ЛЖ. В группе пациентов с систолическим АД ≥ 161 мм рт. ст. ФВ ЛЖ была 44,4% [7]. Однако следует отметить, что паци-

ентов с гипотонией не так много: в среднем 5% пациентов имеют систолическое АД  $\leq 90$  мм рт. ст., в то время как около 50% имеют АД  $\geq 140$  мм рт. ст. [23].

С точки зрения патофизиологии ОСН характеризуется тяжелыми гемодинамическими и нейрогормональными нарушениями, которые обусловлены поражением миокарда вследствие ишемии, гипертензии, фибрилляции предсердий или несердечных причин либо побочных действий лекарств, о которых речь шла выше. Основная причина ОСН у большинства пациентов — высокое диастолическое давление в ЛЖ и как результат — венозный застой по малому или большому кругу кровообращения [24]. Данные патологические изменения могут протекать как со сниженным, так и с сохраненным сердечным индексом. Но существуют и исключения, например развитие венозной легочной гипертензии при стенозе левого атриовентрикулярного отверстия, когда причиной венозного застоя в легких является повышение давления в левом предсердии. Результатом венозно-легочной гипертензии (повышения давления заклинивания капилляров) является венозный застой в легких, интерстициальный или альвеолярный отек легких. При ХСН давление в левом предсердии может быть повышенным без развития отека легких ввиду наличия ряда компенсаторных механизмов со стороны лимфатических сосудов легких (утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны, усиление лимфатического дренажа, развитие легочной гипертензии). Существует понятие гемодинамического венозного застоя, то есть повышения давления в левом предсердии без развития клинических проявлений декомпенсации ХСН. Однако при быстром повышении давления в левом предсердии данные компенсаторные механизмы развиваться не успевают. Поэтому именно резкое повышение давления в левом предсердии является ведущим в развитии ОСН, особенно у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Так, с патофизиологической точки зрения в основе ОСН у этих пациентов лежит перераспределение объема жидкости из периферических сосудов в легочные [25]. Любые провоцирующие факторы, такие как перегрузка объемом, вазоконстрикция, физическая нагрузка, резко повышают венозный возврат. Если правый желудочек функционирует нормально, это приводит к повышению ударного объема правого желудочка. В условиях диастолической дисфункции левый желудочек не может вместить этот увеличенный объем крови, что повышает давление в левом предсердии; это и определяет дальнейшие патофизиологические механизмы [26].

Венозный застой по большому кругу кровообращения клинически проявляется растяжением яремных вен с периферическими отеками (или без них), увеличением размеров печени и постепенным повышением массы тела. Так, быстрое повышение постнагрузки (повышение АД) у пациентов с исходно диастолической дисфункцией или повышение

преднагрузки (перегрузка жидкостью по причине нарушения водно-солевого обмена, прием нестероидных противовоспалительных средств, блокаторов кальциевых каналов первого поколения) приводит к быстрому развитию тяжелого венозного легочного застоя. Кроме того, высокое диастолическое давление в ЛЖ может привести и к другим патологическим изменениям: расширению полости ЛЖ, ухудшению коронарного кровотока, повышению уровня нейрогормонов, что и замыкает патологический круг путем вазоконстрикции, задержки жидкости. Кроме того, миокардиальное повреждение играет не последнюю роль в развитии ОСН. Причем данное состояние сопровождается не только острым коронарным синдромом. Повышение уровня тропонина отмечается и при других этиологических причинах развития ОСН [27]. Взаимодействие «почки–ОСН» носит взаимно отягчающий характер. Структурные поражения почек при таких заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, приводят к задержке натрия и воды, что усугубляет ОСН [25]. Так, среди пациентов с ОСН 40% имеют сахарный диабет, а 30% — заболевания почек [8]. В то же время ОСН может приводить к развитию почечной недостаточности путем развития гипоперфузии, «застойной почки», а применение мочегонных может усугублять почечную недостаточность [28].

Наиболее часто встречающимися причинами ОСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ является наличие артериальной гипертонии с исходной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ [29]. ОСН является следствием значительного повышения постнагрузки (что имеет место при гипертоническом кризе). Это основная причина ОСН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Всякий раз, как происходит повышение постнагрузки, скорость расслабления миокарда снижается. Эта реакция особенно заметна при состояниях, сопровождающихся исходным замедлением расслабления. Расслабление миокарда замедленно у всех больных с сохраненной ФВ ЛЖ, особенно у больных с гипертрофией миокарда ЛЖ [30]. Поэтому при гипертоническом кризе скорость расслабления значительно снижается, и естественным образом повышается давление наполнения. Если учесть, что распространенность артериальной гипертонии в России — одна из самых высоких в Европе и в настоящее время составляет более 35% среди мужского населения и более 40% среди женского [31], то становится понятно столь высокое количество госпитализаций (80,2%), причиной которых служит острая декомпенсация СН на фоне артериальной гипертонии (как самостоятельного состояния, так и ассоциированного с другими патологиями) [32].

Расслабление миокарда как один из факторов диастолической дисфункции является энергетически зависимым процессом, связанным с активным поступлением ионов кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов. Скорость расслабления

зависит от скорости падения концентрации кальция в цитозоле: чем быстрее снижается содержание кальция, тем активнее протекает расслабление. Основной причиной расслабления является снижение плотности молекул кальций-АТФазы, ответственной за удаление кальция из цитозоля. Работа кальций-АТФазы может быть нарушена за счет уменьшения энергетического обеспечения клеток [30]. Поэтому вероятной причиной, приводящей к проявлениям ОСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, может явиться ишемия миокарда с развитием переходящей систолической дисфункции миокарда ЛЖ. В подтверждение этой гипотезы можно привести тот факт, что пациенты с ИБС и сохраненной ФВ ЛЖ, которые перенесли эпизод ОСН и которым в дальнейшем была проведена реваскуляризация, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами без перенесенного эндоваскулярного вмешательства [33]. По другим данным, только лишь коронарная реваскуляризация без коррекции АД не приводила к снижению повторных госпитализаций по причине ОСН [34]. С другой стороны, следует отметить исследование, в котором ФВ ЛЖ оценивалась в остром периоде ОСН и после разрешения симптомов декомпенсации. Исследователи не выявили переходящей систолической дисфункции миокарда ЛЖ. Кроме того, исследователи не выявили не только снижения ФВ ЛЖ в остром периоде заболевания, но и не зафиксировали появления зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ и гемодинамически значимой митральной регургитации [35]. Вероятнее всего, ишемия миокарда является следствием не только наличия гемодинамически значимого

стенозирования коронарного русла, но и повышения диастолического давления в ЛЖ, что, в свою очередь, вызывает экстравазальную компрессию более мелких сосудов коронарного русла. А если учесть и наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, которая приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, то данное нарушение микроциркуляции может быть существенным в развитии явлений ОСН. Еще один фактор, приводящий к ОСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, — это фибрилляция предсердий. За счет исчезновения предсердной подкачки компенсаторно повышается давление наполнения [30]. Это подтверждается и данными исследования IN-HF Outcome Registry, в ходе которого было установлено, что анамнез фибрилляции предсердий имели 52,7% пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, причем среди пациентов со сниженной ФВ ЛЖ таких больных было гораздо меньше (32,7%). Если говорить о пароксизме фибрилляции предсердий как причине, повлекшей явления ОСН, то различий между группами с сохраненной ФВ ЛЖ и со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ выявлено не было: примерно в 15% случаев данные нарушения ритма сопровождалась декомпенсацией СН.

Существуют попытки введения валидизированных диагностических шкал для диагностики ОСН, например, предложенные Канадским сердечно-сосудистым обществом в 2012 г., которые кроме клинических симптомов, сходных с Фрамингемскими критериями, учитывают уровень BNP и pro-BNP [35] (табл. 2).

Для оценки тяжести пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности используют

**Таблица 2.** Острая сердечная недостаточность: диагностика (рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества, 2012) [36]

	Признак	Баллы
	• Клиническая оценка гемодинамического профиля	Возраст старше 75 лет
• Валидизированные диагностические шкалы	Состояние ортопноэ	2
	Отсутствие кашля	1
• ЭКГ и рентгенография грудной клетки в ближайшие 2 ч	Применение петлевых диуретиков в анамнезе	1
	Хрипы в легких при аускультации	1
• Биохимический анализ крови	Отсутствие лихорадки	2
	Повышение NT-proBNP*	4
• Трансторакальная ЭхоКГ в ближайшие 72 ч	Признаки периферического венозного застоя при рентгенографии легких	2
	Всего:	14
• BNP или NT-proBNP (при сомнениях в диагнозе и у всех для оценки прогноза)	Вероятность сердечной недостаточности:	
	Низкая	0–5
	Средняя	6–8
	Высокая	9–14

\* У пациентов моложе 50 лет более 450 пг/мл, у пациентов старше 50 лет более 900 пг/мл.

Нью-Йоркскую классификацию (NYHA). Однако с практической точки зрения более актуальна классификация, предложенная Американским обществом кардиологов, которая основана на оценке наличия явлений застоя (ортопноэ, набухание яремных вен, отеки, асцит, гепатоюгулярный рефлюкс) и признаках гипоперфузии (низкое пульсовое давление, холодные конечности, сонливость, гипонатриемия, почечная дисфункция). На основании данных признаков выделяют четыре клинических типа: холодный—влажный, холодный—сухой, теплый—влажный, теплый—сухой. Данная оценка чрезвычайно важна для построения плана лечебных мероприятий.

Итак, в настоящее время известно, что лишь 10—20% пациентов имеют острую сердечную недостаточность, развившуюся впервые, остальные 80—90% больных уже встречались с данной проблемой ранее и, по сути, имеют декомпенсацию ХСН. Примерно у половины больных явления ОСН развиваются на фоне сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ, другая половина пациентов имеет сниженную ФВ ЛЖ, большинство пациентов — с нормальным или повышенным АД. Отсутствие ясности в вопросе терминологии ОСН, четких представлений о патофизиологии различных типов ОСН, а также единых критериев для постановки диагноза и показаний к госпитализации делает необходимым продолжение исследований в данном направлении, без чего невозможна разработка новых методов лечения этой категории пациентов.

## Сведения об авторах

**ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва**

**Насонова Светлана Николаевна**, к. м. н., научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, dr.nasonova@mail.ru

**Жиров И. В.**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

**Терещенко С. Н.**, д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

## Литература

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24:442–463.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/ AHA Heart Failure Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147–239.

3. Butler J, Braunwald E, Gheorghide M. Recognizing Worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *JAMA* 2014; 312:789–790.

4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.

5. Guidelines for Treatment of Acute Heart Failure (JCS 2011). *Circ J* 2013; 77:2157–2201.

6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). — М., 2013.

7. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:557–573.

8. Guidelines of diagnosis and treatment of acute heart failure of European Society of Cardiology (2008). *Eur Heart J* 2008; 29:2388–2442.

9. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J* 2010; 160:885–892.

10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441–1446.

11. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 29:168–181.

12. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:428–434.

13. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292:344–350.

14. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:768–777.

15. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007; 297:61–70.

16. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4, Suppl. A):6A–13A.
17. Gheorghiane M, Vaduganathan M, Fonarow GC et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013; 29:391–403.
18. Gheorghiane M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:557–573.
19. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:76–84.
20. West R, Liang L, Fonarow GC. Characterization of heart failure patients with preserved ejection fraction: a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry. *Eur Heart J* 2011; 13:945–952.
21. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003; 4(3):116–120.
22. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. *Сердечная недостаточность* 2014; 15(1):23–32.
23. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27:2725–2736.
24. Gheorghiane M, De Luca L, Fonarow GC et al: Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:11G–17G.
25. Gheorghiane M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:423–433.
26. Kumar R, Gandhi S, Little W. Acute heart failure with preserved systolic function. *Crit Care Med* 2008; 36:s52–56.
27. Peacock WF, 4th, De Marco T, Fonarow GC et al: Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117–2126.
28. Klein L, Massie BM, Leimberger JD et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbation of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 2008; 1:25–33.
29. Senni M, Gavazzi A, Oliva F et al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol* 2014; 173:163–169.
30. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Сердечная недостаточность* 2012; 13(5):287–309.
31. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность* 2004; 5(1):4–7.
32. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник* 2014; 1(IX):4–57.
33. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt A):2817–2827.
34. Kramer K, Kirkman P, Kitzeman D et al. Flash pulmonary edema: Association with hypertension and reoccurrence despite coronary revascularization. *Am Heart J* 2000; 140:451–455.
35. Gandhi SK, Powers JS, Nomeir AM et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:17–22.
36. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 29:168–181.

# Острая сердечная недостаточность на догоспитальном этапе

Т. М. Ускач<sup>1</sup>, И. В. Косицына<sup>2</sup>, А. В. Голубев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68 », г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Эпидемиологические исследования демонстрируют высокую частоту госпитализаций по причине острой сердечной недостаточности (ОСН). Большое значение в лечении этого неотложного состояния имеет догоспитальный этап. Основными методами обследования, используемыми врачами скорой медицинской помощи, являются осмотр, электрокардиография, определение тропонинов, пульсоксиметрия. В диагностике пациентов с ОСН важнейшим является определение клинического типа сердечной

недостаточности. Терапия ОСН включает ингаляции кислорода, респираторную поддержку, применение наркотических анальгетиков, вазодилаторов, диуретиков, инотропных препаратов, лечение нарушений ритма. На догоспитальном этапе особое значение имеет динамический мониторинг состояния пациента.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, скорая медицинская помощь, оксигенация, гипотония.

(Неотложная кардиология 2015; № 1:12—19)

## Acute heart failure in the prehospital setting

T. M. Uskach<sup>1</sup>, I. V. Kositsyna<sup>2</sup>, A. V. Golubev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 68, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Epidemiological studies have shown a high frequency of hospitalizations due to acute heart failure (AHF). In the treatment of AHF, the pre-admission stage is important. The main diagnostic tools used by emergency medical services are physical examination, ECG, troponin measurements, and pulse oximetry. The diagnostic workup should result in correct clinical

classification of AHF. Treatment includes oxygen, noninvasive ventilation, opiates, vasodilators, diuretics, inotropes, and correction of arrhythmia. Dynamic monitoring of the patient during this stage is crucial.

**Keywords:** acute heart failure, acute care, oxygenation, hypotension.

(Emergency Cardiology 2015; № 1:12—19)

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является одной из наиболее частых причин госпитализации в индустриально развитых странах [1]. Среди множества этиологических факторов ОСН важное место занимают ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения ритма, реже наблюдаются кардиомиопатии и патология клапанов [2, 3]. Данные регистров и клинических исследований по частоте вариантов развития ОСН достаточно сильно различаются. Так, в проведенном в 9 странах исследовании ALARM-HF среди 4953 пациентов с ОСН больные с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) составили 38,6%, с отеком легких — 36,7%, с кардиогенным шоком — 11,7%. Пациентов с вновь развившейся ОСН было 36,2% [4]. Данные другого эпидемиологического исследования — EHFS II — демонстрируют развитие ОСН de novo в 37% случаев госпитализации пациентов, среди них у 42% больных причиной сердечной недостаточности был острый коронарный синдром. Пациентов с декомпенсацией ХСН было большинство (65%). Отек легких был диагностирован в 16% случаев, гипертонзивная ОСН — в 11%. Реже встречались кардиогенный шок (4%) и правожелудочковая недостаточность (3%) [5]. В исследовании Euro Heart Failure Survey [2] впервые развившаяся сердечная недостаточность была зарегистрирована в 40% случаев.

Большинство исследователей склоняются к тому, что наиболее часто ОСН является следствием декомпенсации ХСН. В США на долю декомпенсации ХСН приходится около 12 млн госпитализаций в год [6]; кроме того, это самый частый повод госпитализации больных в возрасте 65 лет и старше [7]. Эпидемиологические исследования демонстрируют неблагоприятное прогностическое влияние госпитализаций по поводу острой декомпенсации ХСН [8, 9].

Наряду с прогрессированием болезни, лежащей в основе ОСН, ее появлению могут способствовать провоцирующие факторы [10].

Острая сердечная недостаточность является одной из частых причин вызова бригад скорой медицинской помощи. Большое количество этиологических факторов и клинических вариантов увеличивает значимость и осложняет догоспитальный этап лечения пациента с ОСН.

## Классификация острой сердечной недостаточности

В силу разнообразия причин ОСН нет единой классификации данного состояния. Существует достаточно много вариантов классификаций ОСН.

Наиболее однозначным является применение классификации ОСН Killip при остром инфаркте миокарда, основанной на учете клинических признаков и результатов рентгенографии грудной клетки [11]. Выделяют четыре класса:

- Класс I — нет признаков сердечной недостаточности.
- Класс II — сердечная недостаточность (тахикардия в покое, не связанная с болевым синдромом, влажные хрипы в нижней половине легочных полей, III тон, признаки венозной гипертензии в легких).
- Класс III — тяжелая сердечная недостаточность (развернутый отек легких; влажные хрипы распространяются более чем на половину легочных полей, выраженная одышка, ортопноэ).
- Класс IV — кардиогенный шок (систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. с признаками периферической гипоперфузии: олигурия, цианоз, потливость).

Очень точная и объективная классификация, которую предложил Forrester [12], к сожалению, не может быть применена на этапе скорой медицинской помощи. Специфика догоспитального этапа не позволяет классифицировать пациентов по наличию или отсутствию снижения фракции выброса левого желудочка (ЛЖ).

Одной из классификаций, не требующих дополнительных методов обследования, является классификация клинической степени тяжести острой декомпенсации сердечной недостаточности [13]. Она базируется на оценке периферического кровообращения (перфузия тканей) и аускультации легких (застой в легких). На основании этих данных у пациента выявляются признаки застоя в легких (мокрый—сухой) и признаки гипоперфузии (теплый—холодный). Шкала демонстрирует достаточно высокую точность оценки тяжести пациентов — наиболее высокую в группе декомпенсированных больных, но обладает низкой прогностической ценностью. Выделяют (рис. 1):

- Класс I — нет признаков периферической гипоперфузии и застоя в легких (теплый—сухой).
- Класс II — нет признаков периферической гипоперфузии с застоем в легких (теплый—влажный).
- Класс III — признаки периферической гипоперфузии без застоя в легких (холодный—сухой).
- Класс IV — признаки периферической гипоперфузии с застоем в легких (холодный—влажный).

В различных источниках также можно встретить деление острой декомпенсации хронической сердеч-

		Перегрузка в покое	
		Нет	Да
Низкий уровень перфузии в покое	Нет	Теплые и сухие	Теплые и влажные
	Да	Холодные и сухие	Холодные и влажные

**Рисунок 1.** Классификация клинической степени тяжести острой декомпенсации сердечной недостаточности [14].

ной недостаточности на право- и левожелудочковую в зависимости от преобладания застойных явлений в малом или большом круге кровообращения [15].

В Российских клинических рекомендациях по хронической и острой сердечной недостаточности [16] предлагается использовать клинические варианты ОСН. Наиболее распространенные клинические варианты ОСН:

- впервые возникшая ОСН;
- декомпенсация ХСН;
- повышенное систолическое АД (> 160 мм рт. ст.);
- выраженный застой, отек легких;
- гипертензивная ОСН;
- молниеносный отек легких;
- нормальное или умеренно повышенное АД;
- низкое систолическое АД (< 90 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок;
- изолированная правожелудочковая;
- ОСН при остром коронарном синдроме;
- ОСН с высоким сердечным выбросом.

Разделение ОСН по клиническим вариантам может стать наиболее применимым для врачей скорой медицинской помощи, так как основано в первую очередь на клинических данных.

## Диагностика ОСН

Среди методов диагностики, рекомендованных для ОСН, на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи доступны: электрокардиография, определение тропонинов, пульсоксиметрия. Безусловно, ключевыми методами врача скорой медицинской помощи остаются сбор анамнеза и осмотр пациента.

Согласно международным рекомендациям при начальном обследовании пациентов в связи с подозреваемой или доказанной ОСН следует исключить острый коронарный синдром. Сердечная недостаточность является одной из клинических ситуаций, при которых может регистрироваться повышенный уровень тропонина, свидетельствующий о повреждении кардиомиоцитов, но нет резкого повышения или снижения уровня этого биомаркера [17].

У пациентов с ХСН повышенные тропонины (> 99-го перцентиля) имеют значение для оценки риска госпитализации или летальности.

Метаанализ, в который были включены 16 исследований, показал, что у пациентов с хронической СН повышенные уровни тропонина связаны с повышенным риском летальности, составившим 2,85, и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составившим 2,38 [18]. Причины повышения могут быть разными и названными как коронарными, так и некоронарными механизмами. Хотя повышенные тропонины имеют при ХСН прогностическое значение, они не являются маркерами, дифференцирующими ишемическую или неишемическую этиологию сердечной недостаточности [19, 20].

**Таблица 1.** Диагностическая шкала ОСН [21]

Предиктор	Баллы
Возраст более 75 лет	1
Ортопноэ	2
Отсутствие кашля	1
Применение петлевых диуретиков до поступления в стационар	1
Наличие хрипов в легких	1
Отсутствие лихорадки	2
NT-proBNP > 450 пг/мл, если возраст < 50 лет, и > 900 пг/мл при возрасте > 50 лет	4
Интерстициальный отек легких на рентгенограмме	2
Общая сумма баллов	14
Вероятность острой сердечной недостаточности:	
Низкая	0–5
Средняя	6–8
Высокая	9–14

У пациентов с признаками ОСН тропонин должен быть определен для быстрого подтверждения или исключения инфаркта миокарда. Повышенные при ОСН тропонины всегда должны интерпретироваться с большим подозрением на инфаркт миокарда, особенно в контексте наличия повышения или снижения этого маркера.

В целом при сердечной недостаточности повышение тропонина следует рассматривать как независимый предиктор неблагоприятных исходов как при ХСН, так и при ОСН, вне зависимости от механизма повышения этого маркера. Повышенные уровни тропонина при сердечной недостаточности не являются «ложноположительными». Более того, если у пациентов с ОСН при серийных измерениях уровни тропонина повышаются, это должно рассматриваться как основание для серьезного подозрения на развивающийся ИМ [19, 20].

В ряду других методов диагностики ОСН существует шкала оценки вероятности ОСН (табл. 1).

Большинство параметров данной шкалы может быть оценено уже на этапе скорой помощи. Что касается уровня мозгового натрийуретического пептида, то, вероятно, в ближайшем будущем появится возможность его определения и на догоспитальном этапе.

## Лечение ОСН

Основными неотложными целями лечения ОСН являются:

- устранение симптомов;
- восстановление оксигенации;

- улучшение перфузии органов и тканей;
- ограничение повреждения сердца и почек.

При первом контакте врача и пациента при наличии симптомов ОСН необходимо провести оценку наличия у пациента [22]:

- других причин развития ОСН (хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, почечная недостаточность, признаки тромбоэмболии легочной артерии);
- состояния, требующего самостоятельного немедленного лечения (острый коронарный синдром, аритмия);
- показаний к проведению немедленных реанимационных мероприятий.

Все пациенты с диагнозом ОСН должны быть госпитализированы.

### **Оксигенотерапия**

Оксигенотерапия через маску или носовые катетеры показана всем пациентам с ОСН при наличии гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом менее 90%). Сатурация кислородом должна динамически оцениваться на всех этапах оказания помощи больному ОСН, начиная с этапа скорой медицинской помощи. Рекомендуется поддерживать сатурацию кислородом на уровне 95—98%, при котором осуществляется нормальный транспорт газов, оксигенация органов и тканей, что способствует предотвращению развития полиорганной недостаточности.

Проведено достаточное количество исследований, свидетельствующих об эффективности неинвазивной вентиляции легких у пациентов с ОСН [23, 24].

Данные метаанализов говорят о снижении летальности и потребности в инвазивной вентиляции легких при применении различных методов неинвазивной вентиляции [23, 25—27].

Неинвазивная вентиляция легких через маску является наиболее дешевым методом респираторной поддержки на догоспитальном этапе с наименьшими побочными эффектами.

Проведенное в Великобритании рандомизированное исследование эффективности различных методов неинвазивной вентиляции при отеке легких, включившее более 1000 пациентов, показало, что любой метод неинвазивной вентиляции (CPAP — с постоянным положительным давлением, NIPPV — с переменным положительным давлением на вдохе и выдохе) является более эффективным по сравнению со стандартной кислородотерапией с точки зрения регресса симптомов и метаболических нарушений. Однако применение респираторной поддержки не продемонстрировало влияния на краткосрочную выживаемость пациентов. Никакой разницы между методами неинвазивной вентиляции получено не было [28].

Искусственная вентиляция легких с эндотрахеальной интубацией может применяться лишь в том случае, если острая дыхательная недостаточность

не купируется введением вазодилататоров, оксигенотерапией или неинвазивной вентиляцией с положительным давлением. Инвазивную дыхательную поддержку не следует использовать для лечения гипоксемии, которую удается устранить оксигенотерапией и неинвазивными методами вентиляции легких.

Показаниями к искусственной вентиляции легких с интубацией трахеи являются:

- признаки слабости дыхательных мышц (уменьшение частоты дыхания в сочетании с нарастанием гиперкапнии и угнетением сознания);
- тяжелое нарушение дыхания (чтобы уменьшить работу дыхания);
- необходимость защиты дыхательных путей от регургитации содержимого желудка;
- устранение гиперкапнии и гипоксемии у больных без сознания после длительных реанимационных мероприятий или введения лекарственных средств;
- необходимость санации трахеобронхиального дерева для предупреждения обтурации бронхов и ателектазов.

Необходимость в немедленной инвазивной вентиляции может возникнуть при отеке легких на фоне острого коронарного синдрома [29].

### **Морфин**

Наркотические анальгетики: показаны при болевом синдроме, удушье, возбуждении. Доза подбирается индивидуально. Препараты должны вводиться в достаточно большом разведении; на фоне применения возможны угнетение дыхания, рвота, гипотония [16].

Морфин способен уменьшать психомоторное возбуждение и симпатoadреналовую активность. Препарат применяется внутривенно дробно по 2—5 мг (для чего берут 1 мл 1% раствора, разбавляют изотоническим раствором натрия хлорида, доводя дозу до 20 мл, и вводят по 4—10 мл) с повторным введением при необходимости через 10—15 мин.

Противопоказаниями являются нарушение ритма дыхания (дыхание Чейна—Стокса), угнетение дыхательного центра, острая обструкция дыхательных путей, хроническое легочное сердце, отек мозга, отравление веществами, угнетающими дыхание [15].

### **Вазодилататоры**

Препараты широко применяются в лечении ОСН на догоспитальном этапе. Основными целями их назначения являются снижение АД, уменьшение давления в капиллярах легких, уменьшение выраженности клапанной регургитации.

Применение нитратов ведет к уменьшению застойных явлений в легких, при этом нет неблагоприятного влияния на ударный объем. Эффекты нитратов обеспечиваются дилатацией сосудов гладкой мускулатуры, что снижает пред- и постнагрузку. Низкие

дозы нитроглицерина влияют только на венозные сосуды, с увеличением дозы появляется действие нитратов и на артерии, включая коронарные. Назначение правильных дозировок позволяет соблюсти баланс между дилатацией артериального и венозного русла. Целесообразно вводить нитраты внутривенно. Доза препаратов титруется по результатам измерения среднего артериального давления.

В настоящее время на догоспитальном этапе доступно применение нитроглицерина, который вводится внутривенно, начиная с дозы 10—20 мкг/мин, с последующим удвоением при необходимости каждые 10 мин вплоть до 200 мкг/мин, и изосорбида динитрата, назначаемого с начальных доз 1 мг/ч, при необходимости с постепенным увеличением до 10 мг/ч.

Другие эффективные вазодилататоры, такие как нитропруссид натрия и несиритид, в нашей стране в настоящее время не применяются.

### Диуретики

На протяжении десятилетий диуретики являются основным средством терапии ОСН [30]. Внутривенное введение диуретиков показано с целью устранения симптомов задержки жидкости, сокращения перегрузки объемом и снижения венозного давления [31]. Диуретики показаны при ОСН и декомпенсации ХСН при наличии симптомов задержки жидкости. Их применение приводит к достаточно быстрому устранению одышки за счет венодилатации и последующему выведению жидкости. Однако следует помнить, что при болюсном введении высоких доз петлевых диуретиков (> 1 мг/кг) существует риск рефлекторной вазоконстрикции. А при остром коронарном синдроме диуретики необходимо использовать в малых дозах, преимущество следует отдать вазодилататорам [32].

У пациентов с впервые развившейся ОСН следует применять низкие начальные дозы диуретиков. Поскольку назначение внутривенных диуретиков не приводит к снижению летальности при острой сердечной недостаточности, монотерапия диуретиками не является рекомендованной [33, 34]. Клинические исследования показывают, что высокие дозы фуросемида могут приводить к развитию различной степени почечной недостаточности и снижению скорости клубочковой фильтрации [35]. Предпочтительно назначение комбинации диуретиков с нитратами и инотропными препаратами по сравнению с увеличением дозы мочегонного препарата [36]. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН может развиваться рефрактерность к диуретикам [37]. При рефрактерной сердечной недостаточности к терапии должны быть добавлены инотропные препараты.

### Инотропная терапия

Одной из основных групп препаратов, применяемых на догоспитальном этапе лечения пациентов с ОСН,

являются инотропные средства. Они применяются у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, артериальной гипотонией (при снижении систолического АД ниже 85 мм рт. ст.), наличием признаков периферической гипоперфузии. Для проведения неотложной терапии применяются кардиотонический препарат добутамин в дозе 2—20 мкг/кг/мин и допамин, обладающий кардиотоническими и вазопрессорными свойствами в зависимости от дозы (от 3 до 20 мкг/кг/мин).

Несмотря на широкое применение, в большинстве исследований эти препараты демонстрировали негативное влияние на прогноз. Так, при метаанализе, включившем 13 исследований с участием 673 пациентов, было показано, что лечение добутамином больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью не уменьшает летальность, а в некоторых случаях ее даже увеличивает [38]. Назначение инотропных препаратов должно производиться по строгим показаниям.

### Вазопрессорные препараты

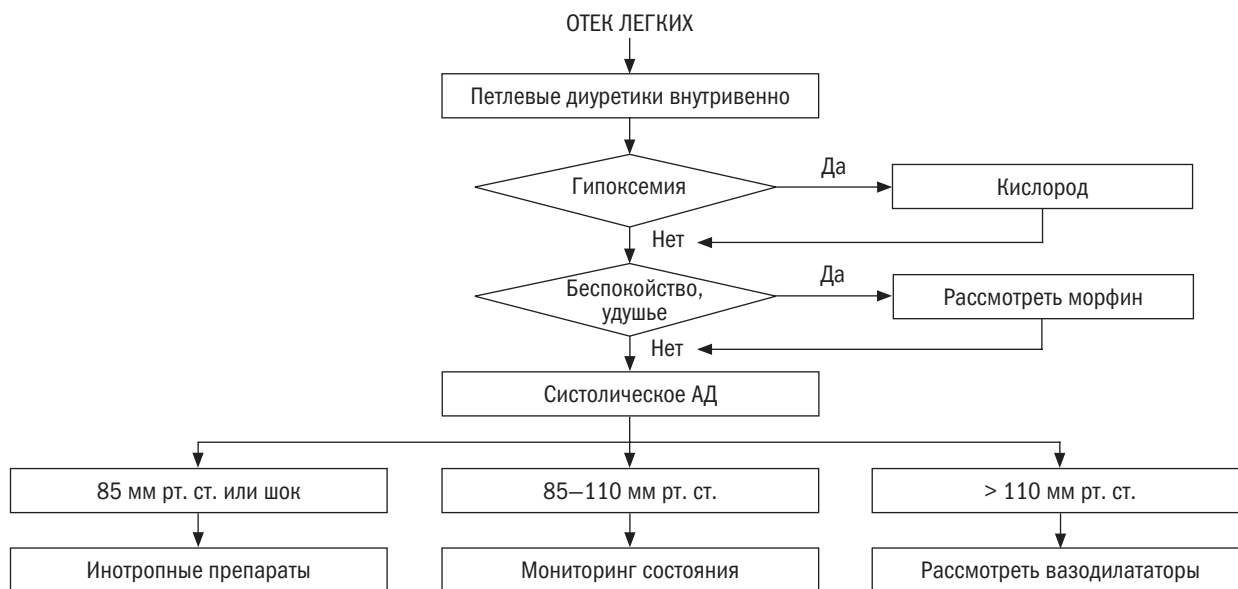
Данная группа препаратов применяется в случаях, когда, несмотря на увеличение сердечного выброса, посредством инотропной поддержки не удается добиться достаточной перфузии органов; для поддержания перфузии при угрожающей гипотонии; при сердечно-легочной реанимации. Внутривенная инфузия норэпинефрина проводится в дозе 0,2—1,0 мкг/кг/мин, эпинефрина — 0,05—0,5 мкг/кг/мин; при сердечно-легочной реанимации внутривенные болюсы по 1 мг каждые 3—5 мин.

### Нарушения ритма и ОСН

При развитии ОСН на фоне наджелудочковых нарушений ритма оптимальный метод лечения — синхронизированная с зубцом R электрическая кардиоверсия [39, 40]. Мощность разряда представлена в табл. 2. Перед проведением электроимпульсной терапии необходимо ввести пациента в

**Таблица 2.** Начальная мощность разряда при различных нарушениях ритма

Аритмия	Форма разряда	
	Бифазная	Монофазная
Фибрилляция предсердий	120—150 Дж	200 Дж
Трепетание предсердий	70—120 Дж	100 (50) Дж
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	70—120 Дж	100 (50) Дж
Тахикардия с широкими комплексами QRS	120—150 Дж	200 Дж



**Рисунок 2.** Лечение отека легких (схема) [22].

кратковременный наркоз. В случае если электрическая кардиоверсия неэффективна или сразу после ее проведения вновь развивается аритмия, показано назначение антиаритмических препаратов. Препаратом выбора является амиодарон. Возможно введение болюсно 150 мг с последующей инфузией 450 мг или инфузия в дозе 600 мг в течение 60—120 мин. В последующем при необходимости можно повторно вводить амиодарон по 150 мг каждые 10—15 мин. Общая доза за сутки не должна превышать 1,2 г. На любом этапе введение амиодарона должно быть прекращено при увеличении продолжительности интервала QT > 500 мс. Важнейшим аспектом лечения пациента с ОСН является динамический контроль состояния и гемодинамики. На догоспитальном этапе должно проводиться мониторирование ЭКГ, пульсоксиметрия и частое измерение АД. На этапе скорой помощи может быть применен алгоритм действия по лечению отека легких, рекомендованный Европейским обществом кардиологов (рис. 2).

## Заключение

Лечение ОСН представляет сложную задачу и зависит от особенностей клинических проявлений и причин возникновения этого клинического синдрома. Особенно важным является выбор правильной тактики ведения пациента на догоспитальном этапе. Значительное число методов лечения может проводиться врачом скорой медицинской помощи. Существующие способы неотложной терапии ОСН эффективны с точки зрения улучшения симптоматики и гемодинамических показателей, но оказывают незначительное влияние на прогноз данного состояния.

## Сведения об авторах

**ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва**

**Ускач Татьяна Марковна**, д. м. н., заведующая 8-м кардиологическим отделением  
tuskach@mail.ru

**ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»**

**Косицына И. В.**, к. м. н., доцент кафедры скорой медицинской помощи

**ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68», г. Москва**

**Голубев А. В.**, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных кардиологического профиля

## Литература

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115–1140.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24:442–463.

3. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22:228–236.
4. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011; 37:619–626.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27:2725–2736.
6. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: Time for a different approach. *J Heart Lung Transpl* 1994, 13:S104–112.
7. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45:968–974.
8. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity matched study. *J Card Fail* 2008; 14:211–218.
9. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116:1482–1487.
10. Верткин А. Л., Талибов О. Б., Кокшагина Н. В. и др. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности на догоспитальном этапе. *Фарматека* 2007; № 20:65–70.
11. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457–464.
12. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 1976; 295:1356–1362.
13. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002; 287:628–640.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013; 128(16):e240–e327.
15. Верткин А. Л., Городецкий В. В., Талибов О. Б., Тополянский О. В. Острая сердечная недостаточность. Диагностика и лечение на догоспитальном этапе. *Лечащий врач* 2002; № 9:3–4.
16. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Клинические рекомендации – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013.
17. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252–2257.
18. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart* 2012; 98:1778–1786.
19. Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2427–2463.
20. Januzzi JL, Jr, Filippatos G, Nieminen M et al Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012; 33:2265–2271.
21. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2013, 29:168–181.
22. McMurray JJV, Anker SD, Auricchio A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
23. Masip J, Roque M, Sanchez B et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema – systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 3124–3130.
24. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10(2):R69.
25. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes JK et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:1155–1163.
26. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D et al. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J* 2005; 81:637–643.
27. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA et al. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2006; 48:260–269.
28. Gray A, Goodacre S, Newby DE et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359:142–151.

29. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(6, Прил. 1).
30. Neuenschwander JF, Baliga RR. Acute decompensated heart failure. *Crit Care Clin* 2007; 23:737–758.
31. Packer M, Miller AB. Can physicians always explain the results of clinical trials? A case study of amlodipine in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84(4A):1L–2L.
32. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs* 1985; 30:427–443.
33. Iyengar S, Abraham WT. Diuretics for the treatment of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2007; 12:125–130.
34. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1244–1252.
35. Ahmed A, Husain A, Love TE et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27:1431–1439.
36. Cotter G, Metzko E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351:389–393.
37. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96:132–143.
38. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Care Med* 2012; 38:359–367.
39. Collins S, Storrow AB, Kirk JD et al. Beyond pulmonary edema: diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2008; 51:45–57.
40. Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad F et al. Acute heart failure. Springer Science & Business Media, 2009.

---

Редакция сообщает, что в содержании журнала «Неотложная кардиология» № 4 за 2014 год ошибочно указан только первый автор статьи «Чрескожное коронарное вмешательство при стенозе ствола левой коронарной артерии у больных с острым коронарным синдромом: клинические и ангиографические предвестники неблагоприятного прогноза в период госпитализации» («Percutaneous coronary intervention for left main coronary artery stenosis in patients with acute coronary syndrome: clinical and angiographic precursors of poor outcomes during hospital stay»). Правильный список авторов выглядит следующим образом: Е. В. Меркулов, В. М. Миронов, Е. В. Шрейдер, Д. В. Певзнер, А. Н. Самко, М. Я. Руда (Ye. V. Merkulov, V. M. Mironov, Ye. V. Shreider, D. V. Pevzner, A. N. Samko, M. Ya. Ruda).

Кроме того, в этом же номере журнала произошла досадная опечатка при указании фамилий авторов статьи «Развитие инфаркта миокарда после изменения характера двойной антиагрегантной терапии. Клиническое наблюдение» («Development of myocardial infarction after making changes in double antiaggregant therapy. Clinical observation»). Вместо Д. В. Облавицкий (D. V. Oblavitskii) следует читать Д. В. Облавацкий (D. V. Oblavatskii).

Редакция приносит авторам свои извинения.

# Новые возможности в терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности: фокус на серелаксин

И. В. Жиров

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Приведены результаты основных исследований и возможные механизмы действия серелаксина — первого лекарственного препарата, разработанного для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности, показавшего свое влияние на прогноз у данной группы больных.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, острая декомпенсация, серелаксин, повреждение органов-мишеней.  
(Неотложная кардиология 2015; № 1:20—28)

## Advances in the therapy of acute decompensated heart failure: Focus on Serelaxin

I. V. Zhiron

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Serelaxin is the first drug that improves the prognosis for patients with acute decompensated heart failure. The article discusses main mechanisms of action of serelaxin and results of its clinical trials.

**Keywords:** acute decompensated heart failure, serelaxin, target organ damage.  
(Emergency Cardiology 2015; № 1:20—28)

Несмотря на достижения современной кардиологии, острая декомпенсация сердечной недостаточности ассоциируется с высоким риском смерти и повторной госпитализации. Многие новые перспективные препараты не доказали своей эффективности в клинических исследованиях [1]. Это связано как с объективными, так и субъективными сложностями.

Во-первых, до настоящего времени имеется терминологическая путаница в данном понятии. В нашей работе мы не можем провести детальный разбор всех патофизиологических механизмов и сосредоточимся на вопросах клинической симптоматики и прогноза.

Большая часть экспертов под термином «острая сердечная недостаточность» (ОСН) понимают впервые возникшую (*de novo*) или ухудшение уже существующей сердечной недостаточности, при этом на долю последней формы приходится примерно 80% всех случаев [2]. ОСН — синдром, характеризующийся застойными явлениями по малому или большому кругу кровообращения вследствие увеличения давления наполнения левого желудочка [3]. Согласно результатам крупных регистров ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) и OPTIMIZE (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) половину пациентов с ОСН составляют больные с сохраненной систолической функцией левого желудочка и скорее повышенным, чем нормальным, артериальным давлением [1—3]. Напротив, для больных с ОСН из группы высокого риска характерен сниженный сердечный выброс, гипотония и нарушение функции почек; доля таких пациентов не превышает 10% от всех случаев ОСН [1, 3]. Риск смерти и повторной госпитализации больных с ОСН после выписки из стационара остается высоким и составляет от 10 до 20%, в течение 180 дней — от 20 до 30% [4, 5]. Выделяют несколько факторов, которые имеют прогностическое значение для больных с ОСН. Во-первых, систолическое артериальное давление (САД) при поступлении находится в обратной связи с летальностью [1]. Во-вторых, летальность больных, у которых наблюдалось снижение функции почек на фоне лечения в стационаре, в 2—3 раза выше по сравнению с пациентами, у которых функция почек во время лечения не менялась [6]. В третьих, повышение уровня тропонина во время пребывания в стационаре при отсутствии острого коронарного синдрома (ОКС) ниже пороговых значений, установленных для диагностики инфаркта миокарда, ассоциируется с плохим прогнозом [7]. В настоящее время ОСН рассматривается как состояние, охватывающее все органы и системы [8], и уровень маркеров повреждения этих систем может служить фактором наличия таких повреждений и определения их тяжести [9—11].

Последние десятилетия терапия ОСН была сосредоточена главным образом на улучшении

клинической симптоматики, но не на прогнозе. Классические средства, такие как вазодилататоры (нитраты, нитропруссид натрия), диуретики и инотропные средства (добутамин, милринон), к сожалению, не продемонстрировали снижения смертности, хотя имеется их несомненная доказательная база в отношении улучшения течения заболевания.

В последнее время новые препараты, такие как антагонист рецепторов эндотелина (ЕТ) — тезосентан, антагонист рецепторов вазопрессина II типа — толваптан, антагонист рецепторов аденозина I типа — ролофиллин, рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид — несиритид, не смогли доказать положительного эффекта в отношении смертности, повторной госпитализации и/или безопасности [12—15].

Оптимистические результаты лечения пациентов данной группы связаны с исследованием RELAX-AHF (Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [16, 17], в котором на фоне применения рекомбинантного человеческого релаксина-2 (серелаксин, Реасанз, Novartis Pharma) получены достоверные изменения конечных точек, связанных со смертностью.

Пептидный гормон релаксин был открыт в 1926 г., когда Hisaw [18] проводил эксперименты на небеременных самках морских свинок. В 1930 г. это вещество было выделено и получило название релаксин (*hRlx-2*). Релаксин имеет молекулярную массу 6,3 кДа и принадлежит к суперсемейству инсулина и семейству подобных релаксину пептидов [19]. Как инсулин, *hRlx-2* состоит из двух цепей, соединенных двумя дисульфидными мостиками. У человека в геноме имеются три гена, кодирующих релаксин: *RLN1*, *RLN2* и *RLN3*, однако функция *RLN1* до конца не определена [20]. В отличие от людей и высших приматов, другие млекопитающие имеют только гены *RLN1* и *RLN3*. Пептид, кодируемый геном *RLN2*, представляет основную циркулирующую и тканевую форму релаксина у человека, которая была обнаружена в мозге, сердце, печени, сосудах, почках, поджелудочной железе, мужских и женских репродуктивных органах [21, 22]. Плазменный уровень *hRlx-2* в физиологических условиях у мужчин и женщин в постменопаузе менее 50 пг/мл [23]. Во время менструального цикла плазменный уровень *hRlx-2* возрастает до 100–200 пг/мл [24], пиковый уровень *hRlx-2* приходится на первый триместр беременности, когда он может достигать 800 пг/мл [25]. В первом пилотном исследовании серелаксина у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка максимальный уровень релаксина 200 нг/мл был достигнут во время режима дозирования в пределах от 10 до 960 мкг/кг/сут [26]. Доза релаксина, вводимая в исследовании RELAX-AHF (30 мкг/кг/сут серелаксина), соответствует уровню 10–20 нг/мл в плазме. Это говорит о том, что терапев-

тические эффекты серелаксина наступают при уровнях, во много раз превышающих физиологические.

RELAX-ANF — проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, куда были включены более 1100 больных с ОСН [16]. Основными критериями включения в исследование были одышка в покое или при минимальной физической нагрузке, венозный застой при рентгенографии легких, повышение уровня натрийуретических пептидов (NT-proBNP > 1400 пг/мл или BNP > 350 пг/мл). Кроме того, скорость клубочковой фильтрации должна была находиться в интервале от 30 до 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует легкому или умеренному снижению функции почек. Уровень САД на момент включения должен был быть по крайней мере 125 мм рт. ст. Пациенты включались в исследование в первые 16 ч с момента госпитализации после назначения по крайней мере 40 мг фуросемида. Пациенты с острым коронарным синдромом или уровнем тропонина, в три раза превышающим 99-й перцентиль референсного значения, были исключены. Так как серелаксин является вазодилатором, при снижении САД более чем на 40 мм рт. ст. скорость инфузии снижалась на 50%, а при снижении САД ниже 100 мм рт. ст. введение препарата прекращалось.

В качестве первичной конечной точки исследования было принято уменьшение одышки, которое оценивалось по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 5-й день, а также по шкале Likert через 6, 12 и 24 ч терапии. Дополнительными конечными точками были дни жизни после выписки к 60-му дню наблюдения, комбинация «сердечно-сосудистая смертность и повторная госпитализация из-за СН или почечной недостаточности» к 60-му дню наблюдения, 180-дневная смертность и различные параметры оценки безопасности.

Несмотря на то что с формальной точки зрения исследование RELAX-ANF было проведено в популяции пациентов с ОСН, подавляющее число пациентов в данном исследовании были представлены только одной клинической формой ОСН — острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Все другие клинические формы ОСН были исключены. Так, протоколом исследования запрещалось включать больных с аритмией как причиной ОСН, с острым коронарным синдромом в течение 45 дней, предшествовавших госпитализации. Также обращает на себя внимание максимально короткое время (всего 8 ч) с момента госпитализации до рандомизации.

После анализа данных шкалы ВАШ было выявлено, что назначение исследуемого препарата привело к статистически значимому уменьшению одышки в сравнении с плацебо ( $P = 0,007$ ). Снижение выраженности одышки отмечалось уже через 6 ч от начала инфузии и сохранялось до 5-го дня наблюдения. На фоне терапии серелаксином ухудшение течения сердечной недостаточности в стационаре отмечалось

достоверно реже, снижение риска составило 47% в течение 5 дней (относительный риск 0,53, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36—0,79;  $P = 0,0016$ ). Однако достоверных различий в достижении вторичной конечной точки и оценке клинического состояния по шкале Likert между группами серелаксин и плацебо выявлено не было. При оценке всех вторичных конечных точек был получен нейтральный результат. При многофакторном анализе было показано снижение потребности во внутривенных диуретиках, меньшее ухудшение функции почек через 14 дней лечения, уменьшение одышки, отеков, хрипов в легких у больных из группы серелаксин [16]. Эффекты серелаксина не зависели от подгрупп больных исследования [27]. Главным открытием данного исследования стало достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей летальности на 37% в группе пациентов, получавших серелаксин, по сравнению со стандартной терапией. Кривые Каплана—Мейера для серелаксина и плацебо начали расходиться уже на 5-й день с момента включения в исследование. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного летального исхода, составляет всего 25 человек. Анализ безопасности показал статистически значимое снижение САД (на 4—6 мм рт. ст.), более частое изменение дозы препарата (29 против 18%), но одинаковую частоту гипотензивных неблагоприятных эффектов и отсутствие рикошетного снижения САД после прекращения инфузии при применении серелаксина по сравнению с группой плацебо.

Исследование было проведено на больных с ОСН сравнительно низкого риска смерти, что подтверждается нормальным САД у больных при включении и относительно низкой месячной и полугодовой летальностью — 3 и 11% соответственно. Профиль пациентов в сочетании с ранним включением больных, возможно, в значительной мере обуславливает результаты исследования RELAX.

В настоящее время проводятся более крупные исследования III фазы, где определение смертности заявлено в качестве первичной конечной точки. Это поможет найти ответ на вопрос — действительно ли двухсуточная инфузия способна положительно повлиять на смертность, и если да, то за счет чего это происходит. Наиболее приемлемой гипотезой сейчас является предположение о коррекции поражения органов-мишеней у пациентов с ОСН, что влияет на клинические исходы у данной группы больных. Считаем целесообразным кратко описать возможные способы такого улучшения.

## Сосудистые эффекты

Вазодилатирующие эффекты hRlx-2 можно условно разделить на краткосрочные и долгосрочные. Активация эндотелиальной NO-синтазы начинается уже с первых минут введения hRlx-2 [29, 30]. К отсрочен-

ным эффектам, которые вступают в действие через несколько часов, относят активацию рецепторов типа В к эндотелину ( $ET_B R$ ). Механизм сосудорасширяющего действия здесь также связан с оксидом азота [31].

Таким образом, hRlx-2 выступает как функциональный антагонист  $ET-1$ , так как через стимуляцию  $ET_B R$  идет выработка оксида азота и, что не менее важно, клиренс  $ET-1$  [23].

Кроме того, hRlx-2 стимулирует ангиогенез как в организме человека, так и у грызунов [32, 33] путем индукции синтеза фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) и основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor — bFGF).

Кроме того, релаксин препятствует геометрическому ремоделированию сосудов (то есть уменьшению отношения площади просвета к общей площади сечения сосуда) и структурному ремоделированию (увеличению доли коллагена в стенке сосудов) в изолированных артериях у грызунов [34—36]. Благодаря этим свойствам осуществляется долгосрочное улучшение перфузии органов и тканей.

С точки зрения патофизиологии hRlx-2 защищает от эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия является пусковым фактором воспаления и связанной с окислительным стрессом сосудистой патологии, которая проявляется в снижении сосудорасширяющего резерва, обусловленного низкой биодоступностью оксида азота [37]. В то же время кроме супероксиддисмутазы-1 (СОД-1) была найдена супероксиддисмутазы-2 (СОД-2), продукция которой также увеличивается под действием hRlx-2 [38]. В работах Vanі и соавт. были продемонстрированы положительные сосудистые эффекты hRlx-2 [39—41]. Одновременно выявлены NO-опосредованное ингибирование тромбоцитов и активация нейтрофилов, также сообщалось о способности hRlx-2 ослаблять регуляцию молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), которая является ключевым фактором адгезии при сосудистом воспалении, и макрофагального хемоаттрактантного белка (MCP-1), вследствие чего затрудняется моноцитарно-эндотелиальный контакт [42].

## Влияние на функцию почек

Почечные эффекты релаксина главным образом связаны с влиянием на артерии почек. В самом деле, релаксин является почечным вазодилататором, который отвечает за увеличение плазменного тока и скорости клубочковой фильтрации у мышей во время беременности [43].

## Другие органопротективные свойства

Установлено, что hRlx-2 (а также свиной релаксин, который использовали в исследованиях ранее) обладает мощными органопротективными свойства-

ми. Это свойство релаксина впервые отмечено в ходе экспериментов на изолированных сердцах морских свинок [44], где в ходе исследования искусственно вызывали ишемию и оценивали влияние релаксина на реперфузию. Оказалось, что присутствие релаксина уменьшало окислительное повреждение и перегрузку кардиомиоцитов кальцием, а также способствовало восстановлению сократительной способности миокарда. Полученные данные подтверждены на свиньях *in vivo*. Было показано, что под действием серелаксина снижается миграция лейкоцитов в зону ишемии, окислительное повреждение и вместе с тем повышается сократительная функция миокарда [45].

Кроме того, hRlx-2 обеспечивает защиту от реперфузионного повреждения в печени крыс [46—48], это уменьшает окислительный стресс, активацию лейкоцитов и улучшает перфузию тканей.

При реперфузионном повреждении почек у крыс серелаксин снижает апоптоз почечных клеток, уровень фактора некроза опухоли  $TNF-\alpha$ , а также уровни креатинина и мочевины [49]. В аналогичной модели на крысах серелаксин уменьшал продукцию воспалительных цитокинов, противодействовал окислительному повреждению путем стимуляции выработки СОД-1 и СОД-2, а также препятствовал нейтрофильному разрушению тканей, которое определяется по уровню миелопероксидазы [38].

В дополнение к вышесказанному в экспериментальных работах были получены положительные эффекты hRlx-2 на реперфузионное повреждение в изолированных легких у крыс [50]. Как и в других органах, эффект hRlx-2 был связан с защитой от разрушительного действия активированных лейкоцитов на ткани и со снижением оксидативного стресса, но, кроме того, hRlx-2 препятствовал стимуляции  $ET-1$  в легочной ткани. В итоге действие релаксина уменьшало частоту отека легких и снижало легочное сосудистое сопротивление.

Механизм органопротективного действия релаксина практически во всех описанных экспериментальных моделях связан с оксидом азота [1, 45, 50]. В легочной модели hRlx-2 вызывает повышение экспрессии индуцибельной NO-синтазы, которое зависит от тонкого баланса между стимуляцией сигнального пути ERK-1/2 и восстановлением фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [1]. В почечной модели [43] серелаксин выполняет регуляцию индуцибельной NO-синтазы и одновременно активирует эндотелиальную NO-синтазу посредством PI3K. В перспективе необходимо проведение экспериментов на долгосрочных моделях, а также изучение дополнительных механизмов действия, например с участием G-белков.

## Эффекты, направленные на предотвращение фиброза и гипертрофии

Механизм действия hRlx-2 включает в себя регуляцию металлопротеиназ (MMP), в основном 2-го

и 9-го типов, и, кроме того, ослабление эффектов трансформирующего ростового фактора TGF- $\alpha$ , который является одним из ключевых профибротических цитокинов на уровне трансформации фибробластов в миофибробласты и накопления внеклеточного матрикса [51, 52]. Известно, что hRlx-2 предотвращает TGF-индуцированное фосфорилирование транскрипционных факторов Smad-2 и Smad-3 в почечных фибробластах человека [51]; в почечных фибробластах крыс этот сигнальный каскад включает в себя ERK-1/2, нейрональную NO-синтазу, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и протеинкиназу G (PKG), совместное действие которых препятствует фосфорилированию Smad [1]. Для действия hRlx-2 необходима активация системы TGF. Это объясняет почти полное отсутствие матриксных эффектов в физиологических условиях.

Кроме того, серелаксин препятствует развитию гипертрофии в препаратах кардиомиоцитов новорожденных крыс путем ингибирования активации миофибробластов и последующего высвобождения паракринных факторов роста [53], что также подтверждается в небольшой работе, где вызывали спонтанную гипертонию у крыс [54]. Это исследование показывает, что уровень эндогенного релаксина коррелирует как с возрастом крыс, так и с индексом массы миокарда левого желудочка у крыс со спонтанно вызванной гипертонией.

## Результаты других работ по применению серелаксина у пациентов с ОСН

Влияние различных дозировок серелаксина на течение заболевания и прогноз изучалось в пилотном исследовании Pre-RELAX-AHF с целью выявления наиболее эффективной дозы препарата [55]. В него были включены 234 пациента с ОДСН, госпитализированных с одышкой в покое или при минимальной физической нагрузке, застойными явлениями в легких по данным рентгенографии грудной клетки, повышением уровня BNP более 350 пг/мл или NT-pro-BNP более 1400 пг/мл, умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 30–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и САД выше 125 мм рт. ст. Пациенты были распределены на группы, получавшие четыре различные дозы серелаксина (10, 30, 100 и 250 мкг/кг) или плацебо. Препарат вводили в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 48 ч. В протоколе не было запланированной основной конечной точки, изучались несколько параметров: динамика одышки по шкале Ликерта, прогрессирование сердечной недостаточности к 5-му дню наблюдения, ухудшение функции почек (динамика уровня креатинина), смертность в течение 180 дней наблюдения и др. [55].

Наиболее эффективной оказалась доза 30 мкг/кг в сутки, на фоне лечения которой наблюдалось уменьшение одышки. В подгруппе, получавшей серелак-

син в указанной дозировке, уменьшение одышки было достоверным по сравнению с группой плацебо ( $P = 0,044$ ) [58]. Ранее было показано, что быстрый регресс застойных явлений у пациентов с ОДСН ассоциировался с улучшением прогноза в течение 2–6 мес после выписки из стационара [56, 57].

Другие изучаемые параметры достоверно не отличались от группы больных, получавших плацебо, за исключением средней продолжительности госпитализации, которая составила  $10,2 \pm 6,1$  сут у пациентов в подгруппе серелаксина, получавших 30 мкг/кг препарата, и  $12,0 \pm 7,3$  сут в группе плацебо. Известно, что вновь развившееся раннее ухудшение ХСН ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [40, 41]. Частота сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации к 60-му дню наблюдения составила в группе плацебо 17,2% (95% ДИ 9,6–29,6) и 6,1% (95% ДИ 3,4–11,1) во всех группах, получавших серелаксин [55, 58]. При этом снижение риска в подгруппе пациентов, получавших 30 мкг/кг серелаксина, составило 87% ( $P = 0,05$  при сравнении с группой плацебо). К 180-му дню наблюдения риск смерти от всех причин составил 15,8% (95% ДИ 8,1–29,8) в группе плацебо и 7,6% (4,4–13,0) во всех подгруппах, получавших серелаксин ( $P = 0,17$ ). За весь период наблюдения среди пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг, не было отмечено случаев сердечно-сосудистой смерти.

Хотя степень и уровень снижения артериального давления (АД) во всех группах достоверно не отличался, в группе плацебо отмечена значительно большая частота назначения вазодилататоров и диуретиков. Предполагается, что снижение АД в группе плацебо связано именно с использованием нитратов и диуретиков, тогда как в исследуемой группе — с вазорелаксацией, вызванной серелаксином [55, 58]. Отмена исследуемого препарата во всех подгруппах серелаксина и в группе плацебо по причине гипотонии произошла у 25 (11%) пациентов: у 8 (20%) — в подгруппе 10 мкг/кг, у 4 (10%) — в подгруппе 30 мкг/кг, у 3 (8%) — в подгруппе 100 мкг/кг, у 8 (16%) — в подгруппе 250 мкг/кг, у 2 (3%) — в группе плацебо. При этом наибольшее снижение АД отмечалось в течение первых 6–12 ч инфузии. Причина, по которой частота гипотонии, потребовавшей отмены препарата, была наибольшей в подгруппе с наименьшей дозой изучаемого лекарственного средства, остается неясной.

Частота развития почечной недостаточности статистически значимо не отличалась при сравнении с группой плацебо, также не было достоверных различий по величине гематокрита [55].

По результатам исследования авторы сделали вывод, что влияние препарата на сосудистый тонус и уровень АД способствует уменьшению одышки, однако в отличие от других известных вазодилататоров этот эффект сохранялся и через 14 сут наблюдения. Возможно, это связано не только с вазорелаксаци-

ей, но и со стимуляцией натрийуреза под действием препарата [59].

Интересные результаты были получены при апостериорном (post-hoc) анализе динамики маркеров повреждения органов-мишеней в клинических исследованиях с применением серелаксина.

Показано, что изменения таких биомаркеров, как тропонин Т, цистатин С, печеночные трансаминазы и NT-proBNP, в течение первых 48 ч лечения обладали высокой предсказательной значимостью в отношении смертности на 180-й день [28]. Эти маркеры отражают повреждение сердца, почек и печени, а также выраженность застойных явлений. Связь этих биомаркеров с 180-дневной смертностью от всех причин была установлена в многочисленных исследованиях [1, 60—64]. Серелаксин благотворно влиял на все эти параметры [28]: увеличение исходного уровня тропонина на 20% на второй день лечения наблюдалось только у 16% в группе серелаксина по сравнению с 27% в группе плацебо; рост цистатина С выше 0,3 мг/л — у 16 и 23%, увеличение уровня АСТ выше 20% — у 7 и 13% соответственно. Кроме того, 69% по сравнению с 58% больных показывали снижение уровня NT-proBNP на 30% и более в течение 48 ч с начала лечения.

Итак, по результатам клинических исследований Pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF применение серелаксина у пациентов с ОЧН показало достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности к 180-му дню на 37% ( $P = 0,028$  и  $P = 0,02$  соответственно). Снижение риска смерти наблюдалось уже на 5-й день после начала инфузии препарата. Объединенный анализ исследований Pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF показал снижение риска общей смертности к 180-му дню на 38% при показателе NNT = 24 (NNT — number of needed treated, показатель, который описывает, сколько пациентов надо пролечить согласно протоколу для того, чтобы предотвратить одну конечную точку). В группе пациентов, получающих препарат серелаксин, которым не требовалась госпитализация за последние 12 мес, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже на 61% к 180-му дню ( $P = 0,01$ ). В группе пациентов, получающих препарат серелаксин, с показателем расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск сердечно-сосудистой смерти был ниже на 47% к 180-му дню при NNT = 19.

## Заключение

По данным различных эпидемиологических исследований, масштаб проблемы сердечной недостаточности с медико-социальной точки зрения оказался весьма значительным [65, 66].

Снижение показателей сердечно-сосудистой смертности при ОЧН — задача, решение которой связано с внедрением в практику не только современных лекарственных препаратов, влияющих на

исход, но и целого комплекса организационных мер, включая повышение уровня квалификации медицинских работников, соблюдение преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами лечения, повышение уровня знаний пациентов о своем заболевании и их приверженность к лечению.

Препарат серелаксин (Реасанз) зарегистрирован в нашей стране для лечения острой сердечной недостаточности у пациентов с нормальным или повышенным АД, одновременно получающих стандартную терапию, в том числе петлевые диуретики. Противопоказаниями к применению являются шок различной этиологии; обструкция выносящего тракта левого желудочка (в том числе аортальная стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; наличие механической вентиляции или искусственного кровообращения (контрпульсация, вспомогательные устройства левого желудочка), гемо- или ультрафильтрации, диализа. С осторожностью следует применять препарат одновременно с вазодилатирующими и антигипертензивными средствами. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) применение возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Препарат не изучался у пациентов с острой сердечной недостаточностью на фоне острого коронарного синдрома.

В настоящий момент идут дополнительные клинические исследования и регистры с участием данного лекарственного средства, однако можно сделать вывод о том, что внедрение препарата серелаксин в широкую клиническую практику позволит оптимизировать имеющиеся алгоритмы лечения пациентов данной группы и, возможно, улучшить краткосрочные и долгосрочные клинические исходы в группе пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

## Сведения об авторе

**ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва**

**Жиров Игорь Витальевич**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова  
izhirov@mail.ru

## Литература

1. Dschietzig TB. Recombinant human relaxin-2: (how) can a pregnancy hormone save lives in acute heart failure? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(5):343–355.

2. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296(18):2217–2226.
3. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7):557–573.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(8):768–777.
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007; 297(1):61–70.
6. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19):1527–1539.
7. Metra M, Bettari L, Pagani F et al. Troponin T levels in patients with acute heart failure: clinical and prognostic significance of their detection and release during hospitalization. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(8):663–672.
8. Diez J. Serelaxin: a novel therapy for acute heart failure with a range of hemodynamic and non-hemodynamic actions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(4):275–285.
9. Milo O, Cotter G, Kaluski E et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol* 2003; 92(2):222–226.
10. Bott-Flugel L, Weig HJ, Uhlein H et al. Quantitative analysis of apoptotic markers in human end-stage heart failure. *Eur Heart Fail* 2008; 10(2):129–132.
11. Biolo A, Fisch M, Balog J et al. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail* 2010; 3(1):44–50.
12. Cleland JG, Coletta AP, Buga L et al. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(4):460–465.
13. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1319–1331.
14. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297(17):1883–1891.
15. Metra M, Cleland JG, Weatherley BD et al. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(5):499–507.
16. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9860):29–39.
17. Konstam MA. RELAX-AHF: rising from the doldrums in acute heart failure. *Lancet* 2013; 381(9860):5–6.
18. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of guinea pig. *Proc Soc Exp Biol Med* 1926; 23:661–663.
19. Fevold HL, Hisaw FL, Meyer RK. The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J Am Chem Soc* 1930; 52:3340–3348.
20. Hudson P, Haley J, John M et al. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature* 1983; 301(5901):628–631.
21. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET et al. Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev* 2013; 93(1):405–480.
22. Dschietzig T, Bartsch C, Baumann G, Stangl K. Relaxin — a pleiotropic hormone and its emerging role for experimental and clinical therapeutics. *Pharmacol Ther* 2006; 112(1):38–56.
23. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 2001; 15(12):2187–2195.
24. Stewart DR, Celniker AC, Taylor CA, Jr, et al. Relaxin in the peri-implantation period. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(6):1771–1773.
25. Khan-Dawood FS, Goldsmith LT, Weiss G, Dawood MY. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin, and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3):627–631.
26. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail* 2009; 15(3):182–190.
27. Metra M, Ponikowski P, Cotter G et al. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF. *Eur Heart J* 2013; 34(40):3128–3136.
28. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2):196–206.
29. Jelinic M, Leo CH, Uiterweer ED et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases

- in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo sereixin treatment. *FASEB J* 2014; 28(1):275–287.
30. McGuane JT, Debrah JE, Sautina L et al. Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide. *Endocrinology* 2011; 152(7):2786–2796.
31. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA et al. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res* 2003; 93(12):1249–1257.
32. Unemori EN, Erikson ME, Rocco SE et al. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women. *Hum Reprod* 1999; 14(3):800–806.
33. Unemori EN, Lewis M, Constant J et al. Relaxin induces vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis selectively at wound sites. *Wound Repair Regen* 2000; 8:361–370.
34. Chan SL, Cipolla MJ. Relaxin causes selective outward remodeling of brain parenchymal arterioles via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *FASEB J* 2011; 25(9):3229–3239.
35. Debrah DO, Debrah JE, Haney JL et al. Relaxin regulates vascular wall remodeling and passive mechanical properties in mice. *J Appl Physiol* 2011; 111(1):260–271.
36. Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA et al. Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010; 55(5):1260–1266.
37. Picchi A, Gao X, Belmadani S et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res* 2006; 99(1):69–77.
38. Collino M, Rogazzo M, Pini A et al. Acute treatment with relaxin protects the kidney against ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med* 2013; 17(11):1494–1505.
39. Bani D, Bigazzi M, Masini E et al. Relaxin depresses platelet aggregation: in vitro studies on isolated human and rabbit platelets. *Lab Invest* 1995; 73(5):709–716.
40. Bani D, Maurizi M, Bigazzi M. Relaxin reduces the number of circulating platelets and depresses platelet release from megakaryocytes: studies in rats. *Platelets* 1995; 6:330–335.
41. Masini E, Nistri S, Vannacci A et al. Relaxin inhibits the activation of human neutrophils: involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology* 2004; 145(3):1106–1112.
42. Brecht A, Bartsch C, Baumann G et al. Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation. *Regul Pept* 2011; 166(1–3):76–82.
43. Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ et al. Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest* 2001; 107(11):1469–1475.
44. Masini E, Bani D, Bello MG et al. Relaxin counteracts myocardial damage induced by ischemia–reperfusion in isolated guinea pig hearts: evidence for an involvement of nitric oxide. *Endocrinology* 1997; 138(11):4713–4720.
45. Perna AM, Masini E, Nistri S et al. Novel drug development opportunity for relaxin in acute myocardial infarction: evidences from a swine model. *FASEB J* 2005; 19(11):1525–1527.
46. Boehnert MU, Hilbig H, Armbruster FP. Relaxin as an additional protective substance in preserving and reperfusion solution for liver transplantation, shown in a model of isolated perfused rat liver. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1041:434–440.
47. Boehnert MU, Armbruster FP, Hilbig H. Relaxin as a protective substance in preservation solutions for organ transplantation, as shown in an isolated perfused rat liver model. *Transpl Proc* 2008; 40(4):978–980.
48. Boehnert MU, Armbruster FP, Hilbig H. Relaxin as a protective substance in the preserving solution for liver transplantation: Recombinant Human Relaxin-2 spectrophotometric in vivo imaging of local oxygen supply in an isolated perfused rat liver model. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1160:320–321.
49. Yoshida T, Kumagai H, Kohsaka T, Ikegaya N. Relaxin protects against renal ischemia–reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(8):F1169–1176.
50. Alexiou K, Matschke K, Westphal A et al. Relaxin is a candidate drug for lung preservation: relaxin-induced protection of rat lungs from ischemia–reperfusion injury. *J Heart Lung Transpl* 2010; 29(4):454–460.
51. Heeg MH, Koziolk MJ, Vasko R et al. The antifibrotic effects of relaxin in human renal fibroblasts are mediated in part by inhibition of the Smad-2 pathway. *Kidney Int* 2005; 68(1):96–109.
52. Unemori EN, Amento EP. Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *J Biol Chem* 1990; 265(18):10681–10685.
53. Moore XL, Tan SL, Lo CY et al. Relaxin antagonizes hypertrophy and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* 2007; 148(4):1582–1589.
54. Dschietzig T, Bartsch C, Kinkel T et al. Myocardial relaxin counteracts hypertrophy in hypertensive rats. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1041:441–443.
55. Teerlink J et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373:1429–1439.

56. Costanzo M, Guglin ME, Saltzberg MT et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675–683.
57. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140:840–847.
58. Metro M. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1130–1139.
59. Teerlink J et al. Vasodilators in acute heart failure (AHF): does blood pressure matter? Results from Pre-Relax-AHF. *J Card Fail* 2009; 15:74–79.
60. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(5):423–433.
61. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(3):302–311.
62. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110(15):2168–2174.
63. Januzzi JL, Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J* 2012; 33(18):2265–2271.
64. Lassus J, Harjola VP, Sund R et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-pro-BNP. *Eur Heart J* 2007; 28(15):1841–1847.
65. Терещенко С. Н., Жиров И. В. Острая сердечная недостаточность. В кн.: *Руководство по кардиологии*. Под ред. Чазова Е. И. — М.: Практика, 2014; Т. 4, 137–191.
66. Косицына И. В., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2014; 9(2):68–75.

# Острая сердечная недостаточность у больных с острым коронарным синдромом

О. В. Аверков<sup>1,2</sup>, Е. Е. Тюлькина<sup>1,2</sup>, Е. П. Павликова<sup>1,2</sup>, Л. Н. Мищенко<sup>3</sup>,  
И. Г. Гордеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,  
г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** В аналитической статье изложены представления о встречаемости острой сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом, ее патогенезе, диагностике и об основах лечения.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность.  
(Неотложная кардиология 2015; № 1:30—39)

## Acute heart failure in patients with acute coronary syndrome

O. V. Averkov<sup>1,2</sup>, E. E. Tyulkina<sup>1,2</sup>, E. P. Pavlikova<sup>1,2</sup>, L. N. Mishchenko<sup>3</sup>,  
I. G. Gordeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation Healthcare  
of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The article reviews epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of acute heart failure in patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** acute coronary syndrome, acute heart failure.  
(Emergency Cardiology 2015; № 1:30—39)

**О**страя сердечная недостаточность (ОСН) — одно из частых и прогностически важных осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) [1, 2], прежде всего острого инфаркта миокарда (ОИМ). Современные подходы к ведению больных с ОСН и ОКС детально представлены в соответствующих рекомендациях [3—6].

В большинстве случаев ОСН при ОКС развивается из-за снижения насосной функции левого желудочка (ЛЖ) сердца. Причиной подобного снижения, как правило, является некроз миокарда. Наличие некроза — не обязательное условие для появления ОСН, включая ее крайние проявления в виде отека легких и шока. В ряде случаев ОСН развивается в результате тяжелой, как правило трансмуральной, ишемии миокарда.

Кроме некроза и ишемии миокарда ОСН у больных ОКС может быть обусловлена нарушениями ритма и проводимости сердца, «механическими» осложнениями ОИМ (разрыв межжелудочковой перегородки, тяжелая митральная регургитация, вызванная разрывом или дисфункцией сосочковых мышц), сопутствующими проблемами, например клапанным пороком сердца или анемией. В целом, стойкое или преходящее нарушение систолической функции ЛЖ имеет место у большинства больных ОКС, а клинические проявления этой дисфункции находят более чем у половины больных. ОСН в любом варианте, от бессимптомного нарушения сократимости ЛЖ до шока, является важнейшим предиктором неблагоприятного исхода как в период госпитализации, так и при отдаленном наблюдении [1, 2]. У значительной части больных ОКС с ОСН (до 50%) отсутствует снижение фракции выброса ЛЖ. В подобной ситуации возможные патогенетические механизмы развития ОСН включают преходящую ишемию миокарда с временным падением сердечного выброса, тахикардии и брадикардии, диастолическую дисфункцию миокарда, чаще всего обусловленную фоновыми по отношению к ОКС состояниями, такими как артериальная гипертензия с выраженной гипертрофией миокарда и сахарный диабет.

При ОКС, как правило, имеет место впервые возникшая (*de novo*) ОСН. Нередко ОКС развивается на фоне предшествующего заболевания сердца. В таких случаях обнаруживаются не только признаки ОСН, но и усугубление ранее существовавшей хронической сердечной недостаточности (ХСН).

### Встречаемость ОСН при ОКС

Частота встречаемости ОСН у больных с ОКС варьирует и в последние годы заметно снижается. Разброс в частоте ОСН при ОКС тесно связан с различиями в дефинициях ОСН и ОКС. В одном из наиболее известных регистров GRACE частота ОСН составила 13% [7]. Она практически не отличалась у больных с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (15,6 и 14,7% соответственно) и была заметно ниже у больных с нестабильной стенокардией — 8,2%. Оценка встреча-

емости ОСН при нестабильной стенокардии требует осторожности. В ряде случаев «нестабильной стенокардии с ОСН» не исключается отсутствие истинного ОКС: изолированная декомпенсация СН, наряду с затруднением дыхания, нередко сопровождается тяжестью за грудиной в покое и может субъективно трактоваться, учитываться и даже лечиться как ОКС (при отсутствии коронарного тромбоза и стенозирующего атеросклероза). Вероятность подобной трактовки изолированной ОСН особенно велика у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса, рубцовыми изменениями на ЭКГ и при тяжелом стенозе аортального клапана, сопровождающемся выраженными изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ. В недавно представленном крупном регистре SWEEDHEART [8], анализирующем данные почти 200 000 больных с ИМ, поступавших в период с 1996 по 2008 г., отмечено резкое снижение частоты ОСН (II—IV класс по Killip: 46% в 1996 г. и 28% в 2008 г.), особенно заметное у больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Если частота ОСН при ОКС на момент поступления при ИМ в большинстве исследований колеблется от 12 до 25%, то частота развития ОСН в период госпитализации стремительно снижается и у адекватно леченных больных с ИМ с подъемом сегмента ST приближается к 1% [9]. Встречаемость ОКС у больных с ОСН, чаще всего анализируемая в регистровых исследованиях, сравнительно невысока. Так, в одном из крупнейших регистров по ОСН, длительное время реализуемом на территории США — ADHERE, нестабильная стенокардия и ИМ отмечены при поступлении только у 3% больных из 62 000 [10].

### Классификация ОСН при ОКС

Формально можно выделить две формы ОСН, вызванные дисфункцией ЛЖ: застой крови в малом круге кровообращения (с крайним проявлением в виде отека легких) и шок. При наиболее тяжелой ОСН может иметь место сочетание отека легких и шока. Как правило, отдельно обсуждаются ОСН, вызванная инфарктом и нарушением работы правого желудочка, и ОСН, обусловленная «механическими» осложнениями ИМ, такими как разрывы межжелудочковой перегородки или папиллярных мышц ЛЖ с острой митральной регургитацией. Клиническим проявлением последних чаще всего являются сочетание отека легких и шока.

Для разделения ОСН (при ОКС) по тяжести почти полвека успешно используется классификация, предложенная в 1967 г. Killip и Kimball и называемая для краткости классификацией Killip [11] (табл. 1). Эта классификация, получившая 10 лет спустя привязку к гемодинамическим показателям в исследовании Forrester и соавт. [12] (табл. 1), широко используется не только для прогнозирования течения ОКС, но и для принятия решений при организации лечения таких больных.

**Таблица 1.** Клиническая и гемодинамическая характеристика больных с инфарктом миокарда

Клиническая характеристика [11]		Гемодинамическая характеристика (по результатам инвазивной оценки) [12]	
Класс	Признаки	Класс	Признаки
I	Нет влажных хрипов и III тона ( $S_3$ )	I	Нормальная гемодинамика. Заклинивающее давление в капиллярах легких < 18 мм рт. ст., СИ > 2,2 л/мин/м <sup>2</sup>
II	Влажные хрипы, галоп с III тоном ( $S_3$ ), повышенное давление в шейных венах	II	Застой в легких. Заклинивающее давление в капиллярах легких > 18 мм рт. ст., СИ > 2,2 л/мин/м <sup>2</sup>
III	Явный отек легких	III	Периферическая гипоперфузия. Заклинивающее давление в капиллярах легких > 18 мм рт. ст., СИ < 2,2 л/мин/м <sup>2</sup>
IV	Шок	IV	Застой в легких и периферическая гипоперфузия. Заклинивающее давление в капиллярах легких > 18 мм рт. ст., СИ < 2,2 л/мин/м <sup>2</sup>

СИ — сердечный индекс.

Нужно подчеркнуть, что в существующих «модификациях» классификации Killip, часто встречающихся в русскоязычных источниках, как правило, редуцируется информация о повышенном давлении в венах шеи (как признак II класса), а для разделения II и III классов вместо понятий «влажные хрипы в легких» и «явный отек легких» используется количественная характеристика поверхности легких, над которой выслушиваются хрипы: класс II — менее 50%, а класс III — более 50% поверхности легких. Оправданность подобного подхода представляется спорной, равно как и включение тахикардии в признаки II класса, отсутствующей в оригинальной классификации Killip и Kimball. Особенностью использования данной классификации в России следует признать практически полное игнорирование практическими врачами, оказывающими помощь больным с ОКС, такого важного признака ОНЧ, как определяемый при выслушивании сердца ритм галопа, обусловленный наличием III тона сердца. Последний является одним из самых специфичных клинических признаков повышенного давления наполнения/сниженной фракции выброса ЛЖ и встречается у 26—65% больных с ИМ [13, 14]. Попытки обнаружить упоминание ритма галопа или III тона в результатах осмотра более 700 больных с ОИМ в коронарном блоке одной из московских больниц оказались безрезультатными. Среди возможных объяснений: пренебрежительное отношение педагогов к дополнительным тонам сердца при обучении студентов в российских вузах; преобладание среди проверяемых врачей, так называемых реаниматоров, специалистов, не владеющих аускультацией сердца; отсутствие интереса к выявлению клинических признаков ОНЧ, которое связано с

доступностью инструментальных методов, используемых для диагностики и оценки ОНЧ.

### Шок

Шок — наиболее тяжелая форма ОНЧ. Патогенетической основой его, как правило, является критическое снижение сердечного выброса. Главные клинические проявления шока: низкое артериальное давление (АД) и выраженное ухудшение перфузии органов и тканей. Последнее проявляется снижением температуры тела (редко описываемым в результатах осмотра больных), прежде всего конечностей, акроцианозом, нарушением сознания больного. Важнейшее проявление шока — снижение перфузии почек нетрудно заметить по уменьшению количества выделяемой больным мочи (олигурия — менее 30 мл/ч), вплоть до анурии. Шок при ОКС — синдромное понятие. Для его диагностики недостаточно зарегистрировать снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. Требуется выявить и описать перечисленные выше признаки гипоперфузии, а для подтверждения олигурии наладить контроль за мочеотделением, катетеризировав мочевой пузырь. С позиций оказания обоснованной помощи больному с ОКС и шоком критически важно быстро и уверенно отличить шок, связанный с низким сердечным выбросом, от шока, вызванного другими механизмами, встречающимися у больных с ОКС. Речь идет об ИМ правого желудочка, острой кровопотере, о тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии.

В основе развития классического шока у больного с ОКС также могут лежать различные механизмы. Их своевременное прояснение определяет подходы

к неотложному лечению. Уменьшение минутного объема сердца, например, может быть вызвано тахи- или брадиаритмиями. В подобных ситуациях достижение приемлемой с позиций улучшения гемодинамики частоты сокращений желудочков сердца является основной целью лечения. Если после достижения этой цели признаки шока не разрешаются, имеет место сочетание нескольких причин для снижения сердечного выброса, среди которых основной, как правило, является обширное ишемическое повреждение миокарда.

В качестве непосредственной причины снижения АД, в том числе с симптомами шока, следует учитывать относительную гиповолемию, вызывающую снижение возврата венозной крови к правым отделам сердца. Причинами подобной гиповолемии помимо перечисленных выше крупного кровотечения и ИМ правого желудочка могут быть: рефлекторные механизмы, потеря жидкости из-за многократной или обильной рвоты, неудачное применение лекарств (наркотические анальгетики, периферические вазодилататоры, мочегонные).

Особыми формами шока при ОКС считаются эпизоды ОСН при разрывах сердца, включая разрыв папиллярных мышц.

### **Отек легких**

Следующая форма ОСН при ОКС — застойные явления в малом круге кровообращения. Крайнее проявление такой ОСН — отек легких. Повышенное давление крови в капиллярах легких приводит к поступлению жидкой части крови из просвета сосуда в ткань легких, вызывая отек легких. Патфизиологическим условием для развития отека легких является повышенное гидростатическое давление в легочных капиллярах, превысившее величину онкотического давления крови. Выделяют интерстициальный и альвеолярный отек легких. При альвеолярном отеке плазма, содержащая белок, попадая в альвеолы, перемешивается с воздухом и образует пену. Последняя, находясь в просвете дыхательных путей, нарушает газообмен, вызывает затруднение дыхания, ведущее в тяжелых случаях к смерти фактически от асфиксии. Именно наличие вспененной жидкости в просвете бронхов лежит в основе выслушиваемых в легких влажных хрипов и хлопочущего, выявляемого дистанционно, дыхания.

Отек легких в ряде случаев может начинаться практически без жалоб и симптомов. В подобной ситуации начинающаяся ОСН может быть выявлена с помощью обычной рентгенографии органов грудной клетки, выполнить которую необходимо в первые часы госпитализации.

### **Показатели, контролируемые в процессе диагностики и лечения ОСН при ОКС**

У больных с ОКС, осложнившимся ОСН, требуется неоднократное выполнение эхокардиограммы (ЭхоКГ).

Данные этого независимого обследования помимо ценности для дифференциальной диагностики (расслоение аорты, тромбоэмболия легочной артерии, гидроторакс) несут важнейшую информацию об общей и о локальной сократительной функции ЛЖ. Кроме этого, ЭхоКГ — основной метод подтверждения так называемых механических осложнений ИМ в виде разрывов миокарда и острой митральной регургитации.

Для правильной диагностики и адекватного лечения необходимы контроль за газовым составом крови и уровнем рН, непрерывное измерение объема выделяемой мочи с расчетом почасового диуреза.

Из других лабораторных показателей при ведении больных с ОСН обязательно регулярное определение электролитов крови, прежде всего калия и натрия, а также креатинина крови, желателен расчет скорости клубочковой фильтрации. Последнее необходимо не только для дополнительной характеристики азотовыделительной функции почек, но и для дозирования многих лекарственных средств, используемых при ОКС и ОСН. Несмотря на очевидное диагностическое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида или его предшественника в крови, роль этих показателей в принятии решений при лечении ОСН у больных с ОКС остается сомнительной.

Наряду с данными частых осмотров и вышеперечисленных инструментальных и лабораторных методов, в ведении больных с ОСН, особенно с ее крайними проявлениями в виде шока и отека легких, полезны результаты мониторинга параметров центральной гемодинамики, полученных при катетеризации сердца с помощью катетера Свана—Ганца. Из-за расширения диагностических возможностей ЭхоКГ этот инвазивный метод используется все реже. Тем не менее даже в условиях отлаженного неинвазивного обследования результаты зондирования сердца могут улучшить диагностику ОСН и контроль за состоянием больных. Нередко именно эти данные являются ключевыми при выборе лечения и при оценке его адекватности. Мониторинг параметров гемодинамики особенно актуально при неэффективности лечения. Основной показатель, получаемый при катетеризации сердца, — уровень заклинивающего давления в капиллярах легких — является гораздо более динамичным показателем, чем данные осмотра больного или результаты рентгенографии грудной клетки, указывающие на застой, отек легких. При агрессивном использовании мочегонных и вазодилататоров давление в сосудах легких может нормализоваться гораздо быстрее, чем аускультативная картина в легких, и тем более данные рентгенограммы грудной клетки. При продолжении использования мочегонных и вазодилататоров без информации о заклинивающем давлении в легочных капиллярах появляется риск навредить больному, вызвав гиповолемию, артериальную ги-

потензию и ухудшение коронарного кровотока. Оценка давления в легочной артерии позволяет распознать «механические» осложнения ИМ, например, приведшие к тяжелой регургитации на митральном клапане. Дополнив измерение давления оценкой насыщения крови кислородом в разных камерах сердца, можно получить информацию о наличии и величине патологического сброса крови у больных с ИМ и разрывом межжелудочковой перегородки.

### Лечение ОСН с возможной гиповолемией

До представления основных подходов к лечению шока, обусловленного низким выбросом крови из камер сердца, прежде всего из ЛЖ, имеет смысл кратко изложить лечение артериальной гипотензии и шока, патогенетической основой которых является относительная или абсолютная гиповолемия. Больному в подобной клинической ситуации придается положение с приподнятыми ногами, позволяющее обеспечить возврат крови к сердцу и поступление к мозгу. Медикаментозное лечение начинают с внутривенного введения жидкости, чаще всего физиологического раствора, предварительно подогретого до температуры тела. Для начальной оценки эффектов инфузии оправдано ввести 200 мл такого раствора за 10 мин. При сохранении низкого АД возможно дальнейшее внутривенное введение жидкости общим объемом до 1 л. При появлении у больного затрудненного дыхания, хрипов в легких введение жидкости следует немедленно прекратить. Во избежание подобных «качелей» (от гиповолемии до застоя в легких) объем и скорость введения растворов лучше определять по показателям центральной гемодинамики. В качестве суррогатного показателя возможно использование центрального венозного давления или давления в правом предсердии. Помня о том, что центральное венозное давление отражает состояние правых, а не левых отделов сердца, оптимально будет определение давления в бассейне легочной артерии, включая заклинивающее давление в капиллярах легких, дополненное прямым измерением АД в одной из периферических артерий. Отсутствие реакции на введение жидкости (без появления признаков застоя) заставляет искать дополнительные причины гиповолемии, например кровотечение.

Однако чаще, чем кровотечение, за «рефрактерностью» к введению жидкости стоит выраженное снижение сократительной функции ЛЖ. В этой ситуации, фактически в качестве «терапии отчаяния», прибегают к внутривенному введению вазопрессоров: допамина и норадреналина. Их основное сосудосуживающее действие, при удачном стечении обстоятельств, может дополняться положительным инотропным эффектом. Обозначенный выше термин «терапия отчаяния» вполне уместен применительно к этим средствам, так как оба их вышеперечисленных эффекта могут усилить ишемию миокарда и способ-

ствовать развитию фатальных, часто неустраняемых желудочковых аритмий. Именно в условиях ОКС найти безопасное «равновесие» между устранением признаков шока с помощью вазопрессоров и проаритмическими эффектами этих средств особенно трудно. Обычно введение допамина начинается со скорости 5 мкг/кг/мин, в зависимости от ответа ее можно постепенно повышать до 10—15 мкг/кг/мин. Начальная скорость введения норадреналина — 2 мкг/мин, которую, ориентируясь на уровень систолического АД, можно пытаться повышать до 10 мкг/мин. Получение дополнительного эффекта при дальнейшем увеличении дозы допамина или норадреналина маловероятно, а риск побочных действий, прежде всего возникновения аритмии, вырастает многократно.

При неэффективности лечения следует повторно оценить присутствие альтернативных ОКС состояний, поддерживающих гиповолемию и артериальную гипотензию. Среди них: продолжающееся внутреннее кровотечение, тампонада сердца, разрывы сердца, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, ИМ правого желудочка сердца. В этой ситуации могут помочь серийное определение показателей красной крови (гемоглобин и гематокрит) и повторная ЭхоКГ.

### Лечение шока, обусловленного снижением сократительной функции ЛЖ

Патогенез этой формы шока представлен резким уменьшением пропульсивной способности ЛЖ. Причины подобного снижения — обширное поражение миокарда (как правило, более 50% массы миокарда ЛЖ) или развитие относительно небольшого очага некроза миокарда в условиях ранее существовавших болезней сердца. Не следует забывать, что причиной подобного шока могут быть наружный и внутренний разрывы сердца.

Медикаментозное лечение данной формы шока при ОКС начинается с введения добутамина и допамина. Добутамин в дозе 2—10 мкг/кг/мин расширяет периферические артериолы, но при увеличении скорости введения наряду с положительным инотропным действием может проявиться и его способность вызывать вазоконстрикцию. Допамин в отличие от добутамина обладает более выраженным вазоконстрикторным действием (при средних и высоких дозировках — более 10 мкг/кг/мин). Его достоинством считается способность снижать сосудистое сопротивление в почках [15]. Считается, что из-за влияния на тонус сосудов почек допамин в малых дозах (2—5 мкг/кг/мин) может потенцировать действие мочегонных средств [3]. Результаты объективного подтверждения подобного эффекта в контролируемых исследованиях допамина при ОСН противоречивы [16—18].

Нередко при неэффективности симпатомиметиков допускается их сочетанное использование. При этом суммируется не только ожидаемый эффект,

но и риск побочных действий, прежде всего сердечных аритмий. Чтобы оптимально подобрать дозы симпатомиметиков, следует ориентироваться на гемодинамические показатели, полученные при зондировании сердца, прежде всего на изменения сердечного индекса. При развитии выраженной тахикардии, нарушений ритма сердца или усилении ишемии миокарда требуется снижение скорости введения и даже отмена допамина/добутамина.

Добиться ожидаемого эффекта от симпатомиметиков в рекомендуемых дозах практически невозможно, если лечение проводится у больного, получившего  $\beta$ -адреноблокатор.

При значительном снижении АД возможно введение норадреналина, инотропный и сосудосуживающий эффекты которого сильнее, чем у вышеупомянутых симпатомиметиков. Начальная скорость введения — 2 мкг/мин, в дальнейшем она может достигать 12 мкг/мин. Теоретически вне ОКС допускается использование более высоких доз препарата (до 30 мкг/кг/мин), но в обсуждаемой ситуации поддерживающая и условно безопасная доза колеблется от 2 до 4 мкг/мин.

Использование дигоксина и других сердечных гликозидов у больных с ОКС и шоком, как в сочетании с симпатомиметиками, так и без них, несет в себе больше вреда, чем пользы. Это относится и к шоку, протекающему в условиях тахисистолии, обусловленной фибрилляцией/трепетанием предсердий.

Основная угроза для жизни больного, исходящая от использования симпатомиметиков и сердечных гликозидов, — развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий. Риск возникновения последних у больных с ОКС очень высок и без проаритмического действия этих средств, а при наличии ОСН возрастает многократно. Скорее всего, именно поэтому вышеописанное лечение шока не снижает риск неблагоприятного исхода, включая смерть больного. Госпитальная летальность таких больных приближается к 90%.

Предлагаемые немедикаментозные методы лечения шока, среди которых наиболее популярна внутриаортальная баллонная контрпульсация, как и медикаментозное лечение, не способны улучшить прогноз больных с ОКС и шоком [19, 20]. В последние годы у больных с ОСН, подходящих для трансплантации сердца [21, 22], и даже в ожидании улучшения ОСН без претензий на трансплантацию [23] все шире используются чрескожные вспомогательные устройства для левого желудочка, малодоступные в Российской Федерации. Низкая доступность механических средств поддержки кровообращения, отличных от внутриаортальной контрпульсации, позволяет авторам не останавливаться на описании принципов функционирования этих устройств и результатах оценки их эффективности и безопасности. Следует подчеркнуть, что основными ограничителями широкого использования этих устройств являются высо-

кая стоимость и инвазивность, неизбежно связанная с возможностью тромбоэмболических и инфекционных осложнений, а также кровотечениями, риск которых в условиях обязательного агрессивного антитромботического лечения ОКС особенно высок.

В целом основное предназначение лекарственной терапии шока и немедикаментозных вмешательств — стабилизация гемодинамики, позволяющая у части больных с ОКС и шоком выполнить коронароангиографию и экстренное чрескожное внутрикоронарное вмешательство (ЧКВ). Именно скорейшее инвазивное лечение, в которое иногда включают и экстренные шунтирующие операции, способно кардинально улучшить выживаемость больных с шоком [24, 25]. Считается, что в отличие от неосложненного ОКС при шоке целесообразны не только восстановление полноценного кровотока в ишемизированной части миокарда, но и вмешательства на других стенозированных сосудах. Именно наличие шока оправдывает выполнение ЧКВ в сроки, превышающие рекомендуемые для больных ИМ без этого грозного осложнения. В целом стратегия реваскуляризации определяется поражением коронарных артерий, функцией ЛЖ, сопутствующими болезнями и рассчитанным хирургическим риском. Рекомендательные документы в подобной ситуации настаивают на так называемом совместном командном (heart team) решении, когда его принимают совместно кардиологи, врачи, осуществляющие ЧКВ, и кардиохирурги [26].

Неотложные шунтирующие коронарные вмешательства у больных с шоком сопряжены с высоким риском периоперационной смерти. Бесспорным оправданием для привлечения кардиохирургов к лечению таких больных являются разрывы сердца и острая митральная регургитация, хирургическое устранение которых может сочетаться с шунтирующей операцией. При наличии кардиохирургической службы оперативное лечение должно осуществляться безотлагательно.

## Лечение артериальной гипотензии и шока при тахикардии и брадикардии

Среди аритмических причин гипотензии и даже шока при ОКС чаще других встречаются фибрилляция и трепетание предсердий с высокой частотой сокращения желудочков. Как правило, более выраженным нарушением гемодинамики и худшим прогнозом сопровождаются устойчивые желудочковые тахикардии и атриовентрикулярные блокады высокой степени. В случае фибрилляции или трепетания предсердий для улучшения гемодинамики помимо восстановления синусового ритма можно попытаться достигнуть приемлемой частоты сокращений желудочков сердца с помощью лекарственных средств. Это особенно актуально для больных с длительно существующей аритмией, попытки радикального устранения которой в условиях шока редко

бывают эффективными и сопряжены с угрозой нарастания ОСН и риском артериальных тромбоэмболических осложнений. Выбор средств для урежения частоты сердечных сокращений у больного с артериальной гипотензией достаточно проблематичен:  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция могут снизить АД и усилить ОСН, а сердечные гликозиды, не ухудшая гипотензии, могут вызвать желудочковые аритмии. В случае принятия решения об устранении аритмии метод выбора при любом варианте ОСН — электрическая кардиоверсия.

Устранение/уменьшение ОСН при атриовентрикулярной блокаде II—III степени малоперспективно без временной трансвенозной эндокардиальной электрической стимуляции сердца. Лечение таких больных из-за неотложности нередко начинают с однокammerной стимуляции правого желудочка в режиме «по требованию». С целью наибольшего гемодинамического ответа предпочтительна двухкамерная стимуляция, управляемая импульсами предсердий. В этой ситуации в уменьшении признаков ОСН важная роль отводится гемодинамическому вкладу предсердий. В критических ситуациях, при невозможности или в ожидании эндокардиальной стимуляции, допустима наружная электрокардиостимуляция, но ее эффективность сомнительна.

## Лечение отека легких

Главные задачи при лечении отека легких — улучшение насыщения крови кислородом и снижение давления в капиллярах легких.

Первая из них, как правило, решается с помощью вдыхания кислорода через носовые катетеры с объемной скоростью 4—8 л/мин для достижения насыщения артериальной крови более 90%.

При неэффективности подобного подхода, когда сатурация артериальной крови не улучшается, используется дыхание через маску (режимы CPAP или BiPAP). Своевременная неинвазивная вентиляция легких может улучшить выживаемость больных с отеком легких [27].

В тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи и искусственной вентиляции легких. Отек легких у большинства больных сопровождается высокой частотой дыхательных движений, требующей от больного значительных усилий. Артифициальный ритм дыхания при искусственной вентиляции легких может существенно уменьшить затраты энергии у больного. Вентиляция легких, при создании положительного давления на вдохе, уменьшает приток крови к сердцу и может участвовать в решении второй задачи, снижая давление в легочных капиллярах.

Эффективные методы разгрузки малого круга кровообращения и снижения давления в капиллярах легких достаточно многочисленны. Среди простейших — придание больному положения с приподнятым головным концом, оптимально — сидя.

С целью уменьшения притока крови к сердцу используются нитропрепараты, морфин, мочегонные средства.

Нитраты расширяют вены, а с увеличением дозы — и артерии. Дополнительным «бонусом» от использования нитратов, чаще всего внутривенной инфузии нитроглицерина, является их способность уменьшать ишемию миокарда. В неотложной ситуации без доступа к венозному руслу уместно использование даже таблетированной формы нитроглицерина, дающей очень быстрый результат. Внутривенное введение нитроглицерина начинают с 10 мкг/мин; ориентируясь на систолическое АД и увеличивая ее на 5—10 мкг/мин через 5—10 мин. Следует избегать снижения АД более чем на 15% от исходного у больных без артериальной гипертензии в прошлом и более чем на 25% — у лиц с артериальной гипертензией. В любом случае систолическое АД не должно быть ниже 90 мм рт. ст. В условиях нестабильной гемодинамики и одновременного использования нескольких средств, снижающих АД, полезным оказывается еще одно свойство нитроглицерина — его короткий период полувыведения, облегчающий быстрый подбор скорости инфузии и позволяющий быстро прервать его действие при развитии артериальной гипотензии. При наличии у больного с ОКС и отеком легких высокого АД, особенно плохо поддающегося снижению, возможно осторожное использование внутривенной инфузии нитропруссиды натрия (существует риск развития феномена «обкрадывания» в миокарде).

Морфин, используемый прежде всего с целью обезболивания и уменьшения беспокойства больного, посредством вазодилатации снижает приток крови и уменьшает ОСН. Среди сложностей с использованием морфина при ОКС — появление в последние годы информации о его способности уменьшать эффективность антиагрегантов и ограничения с возможностью правильного дозирования, обусловленные жесткими требованиями к «списанию» в медицинских документах этого наркотического вещества. У большинства больных, особенно ослабленных или старческого возраста, первоначальная доза препарата не должна превышать 5 мг (стандартная ампула содержит 10 мг и согласно существующим требованиям должна быть введена одномоментно). Дело в том, что побочные действия морфина в виде угнетения дыхания и артериальной гипотензии могут развиваться и при использовании малых доз. В целом, при приемлемой переносимости и недостаточном эффекте, допускается повторное введение 2—4 мг морфина.

Краеугольный камень лечения отека легких, в том числе и у больных с ОКС, — мочегонные средства. Неотложность данной клинической ситуации диктует необходимость внутривенного использования этих средств, стандартно — фуросемида в дозе 40 мг. При альвеолярном отеке легких, очевидных признаках задержки жидкости в организме, известной

почечной недостаточности стартовая доза может составить 80 мг. При неэффективности начальной дозы фуросемида повторное введение препарата осуществляется в удвоенной дозе. Более высокие дозы или последовательное введение нескольких стандартных доз несет с собой угрозу гиповолемии. Среди других побочных действий диуретиков — снижение уровня калия и магния, создающее условия для развития аритмий. При неэффективности мочегонных, особенно в случае гипонатриемии, уместно использование немедикаментозных подходов, чаще всего ультрафильтрации.

При ведении больных с застоем в легких у больных ОКС с нормальным/повышенным АД и без серьезного нарушения азотовыделительной функции почек желателно раннее назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), не обязательно в рамках первой помощи. Формально нет данных крупных клинических исследований, оценивавших эффекты ингибиторов АПФ с первых минут лечения ОСН и ОСН при ОКС. Небольшие рандомизированные исследования с каптоприлом при отеке легких, в том числе у больных с ИМ, указывают на его больший симптоматический эффект при сравнении сублингвально принятого каптоприла с инфузией нитроглицерина [28] и на возможность безопасного использования дозы каптоприла, равной 25 мг, в дополнение к стандартному лечению, включавшему инфузию нитроглицерина, с отчетливой тенденцией к снижению потребности в ИВЛ [29]. Учитывая нестабильное состояние большинства таких больных, предпочтителен именно каптоприл (в минимальной стартовой дозе) из-за короткого периода полувыведения и возможности быстрого прекращения эффекта. Относительно раннее (с третьих суток ИМ) использование в подобной клинической ситуации ингибиторов АПФ с большим периодом полувыведения (рамиприл, трандалоприл) в результатах крупных исследований выглядело эффективным и безопасным. При указании на непереносимость ингибитора АПФ альтернативным средством является валсартан, так как только этот представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) всерьез изучен при ОСН у больных с ИМ. Крайне важно постепенно увеличивать дозу ингибитора АПФ или БРА, избегая снижения систолического АД ниже 100 мм рт. ст. и контролируя функцию почек по расчетной скорости клубочковой фильтрации.

У большинства больных с ОСН следует как можно раньше рассмотреть возможность использования антагониста альдостерона, предпочтительно эплеренона [30] (при его недоступности — спиронолактона). Низкая доступность эплеренона из-за его сравнительно высокой стоимости не позволяет призывать избегать использования спиронолактона при отсутствии эплеренона. У спиронолактона есть очень убедительные доказательства эффективности при хронической сердечной недостаточности [30], а

принципиальные различия между эплереноном и спиронолактоном сводятся к побочным действиям, способным сказаться в основном на переносимости, а не на эффективности или безопасности лекарственного вмешательства. Воздержаться от использования этих средств придется при гиперкалиемии, а также при уровне креатинина выше 221 мкмоль/л у больных, не получающих ингибитор АПФ, и выше 177 мкмоль — у получающих ингибитор АПФ.

Одним из наиболее сложных вопросов лечения ОСН при ОКС является возможность и сроки использования  $\beta$ -адреноблокаторов. С одной стороны, требуется раннее использование этих средств для снижения риска фатальных желудочковых аритмий и смерти. С другой — отрицательный инотропный эффект и угроза гипотензии заставляют воздерживаться от назначения  $\beta$ -адреноблокатора в случаях тяжелой ОСН (отек легких и шок) до их разрешения (плюс 24—48 ч), а у больных с ОСН II класса (по Killip) использовать их с особой осторожностью и тщательным наблюдением за признаками ОСН. Предпочтительных  $\beta$ -адреноблокаторов для данной клинической ситуации нет, но следует воздержаться от их внутривенного введения и назначения средств с внутренней симпатомиметической активностью.

Значение симпатомиметиков в качестве «инотропных» средств в лечении ОСН без признаков шока сомнительно, несмотря на их общепризнанный положительный инотропный эффект. Допускается присоединение допамина или добутамина при лечении отека легких и неэффективности стандартных средств (кислород, вазодилатор, морфин и мочегонное). Сомнительное значение такого лечения для улучшения прогноза при ОКС (в присутствии  $\beta$ -адреноблокатора и для контроля симптомов ОСН и показателей гемодинамики) заставляет упомянуть средство с альтернативным, несимпатомиметическим механизмом действия — левосимендан. В отличие от прежних инотропных препаратов у него есть указания на снижение смертности у больных с ИМ, осложненным отеком легких, в том числе у получающих  $\beta$ -адреноблокаторы. Одно из условий для применения левосимендана — нормальное или повышенное АД. Еще один новаторский препарат, одобренный для лечения ОСН, — релаксин у больных с ОКС практически не изучен.

Применение сердечных гликозидов у больных с ОКС, и даже с подозрением на ОКС, малоэффективно и может быть опасным из-за проаритмического действия в условиях продолжающейся ишемии миокарда и общей гипоксемии.

У больных с ОКС с тяжелыми формами ОСН не следует забывать о повышенной угрозе венозных тромбозов и тромбозов ветвей легочной артерии. Для ослабления этой угрозы необходимо использование профилактической антикоагуляции (профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукс).

В подобном лечении нет необходимости, если у больного в связи с ОКС используются лечебные дозы антикоагулянтов (доза для лечения и профилактики совпадает только у фондапаринукса). При наличии противопоказаний к антикоагуляции следует использовать немедикаментозные подходы, например компрессионный трикотаж.

Важнейшим для лечения ОКС, осложненного отеком легких, является воздействие на причину ОСН, а именно скорейшее восстановление коронарного кровотока, предпочтительно с помощью ЧКВ. Значение коронарных шунтирующих операций при отеке легких такое же, как и при кардиогенном шоке.

Использование вспомогательного кровообращения, прежде всего баллонной контрпульсации, при отеке легких актуально для состояний, вызванных разрывом межжелудочковой перегородки или разрывом, дисфункцией сосочковой мышцы (с тяжелой митральной регургитацией). Вспомогательное кровообращение в этой ситуации не является решением проблемы, но иногда позволяет стабилизировать состояние больного перед большой кардиохирургической операцией, которая должна быть выполнена как можно раньше.

## Заключение

Острая сердечная недостаточность у больных с острым коронарным синдромом — нередкая и клинически очень важная проблема. Наличие ее является весомым и независимым предиктором смерти больного. Выявление и лечение острой сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом в целом выстраивается по общепризнанным принципам. Исключение составляет сердечная недостаточность, вызванная инфарктом миокарда правого желудочка сердца и так называемыми механическими осложнениями инфаркта: разрывом межжелудочковой перегородки и острой митральной регургитацией (из-за дисфункции или разрыва папиллярной мышцы). Важнейшей особенностью лечения тяжелых форм сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом является приоритетное положение экстренной реваскуляризации, в основном в виде чрескожных внутрикоронарных вмешательств. Кардиохирургическое пособие является жизненно необходимым при механических осложнениях инфаркта миокарда. Медикаментозное лечение, вспомогательное кровообращение и искусственная вентиляция легких рассматриваются как временные меры по стабилизации состояния больного перед реваскуляризацией. Последняя может существенно улучшить ближайшие и отдаленные исходы у данной категории пациентов.

## Сведения об авторах

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, г. Москва

**Аверков Олег Валерьевич**, д. м. н., заместитель главного врача ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН  
oleg.averkov@gmail.com

**Тюлькина Е. Е.**, д. м. н., профессор, главный врач ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

**Павликова Е. П.**, д. м. н., заместитель главного врача ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва

**Мищенко Л. Н.**, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

**Гордеев И. Г.**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of 4044 death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: 4045 prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333(7578):1091.
2. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109(4):494–499.
3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 2). *Неотложная кардиология* 2014, № 2:36–61.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14):1787–1847.
5. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569–2619.
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report

- of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:e78–e140.
7. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ et al. For the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109:494–499.
  8. Desta L, Jernberg T, Löfman I et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail* 2015; 3:234–242.
  9. Santoro J, Carrabba N, Migliorini A et al. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:780–785.
  10. Fonarow GC for the ADHERE Scientific Advisory Committee. Overview of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure (ADHF): A report from the ADHERE Registry. *Heart Fail Rev* 2004; 9:179–185.
  11. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457–464.
  12. Forrester J, Diamond G, Chatterjee K et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by the application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 1976; 295(24):1356–1362.
  13. Heikkila J. Mitral incompetence as a complication of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1967; 475:1–149.
  14. Hill JC, O'Rourke RA, Lewis RP, McGranahan GM: The diagnostic value of the atrial gallop in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1969; 78(2):194–202.
  15. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P et al. Renal vasodilatory action of dopamine in patients with heart failure: magnitude of effect and site of action. *Circulation* 2008; 117(2):200–205.
  16. Giamouzis G, Butler J, Starling RC et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010; 16(12):922–930.
  17. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310(23):2533–2543.
  18. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) Trial. *Int J Cardiol* 2014; 172 (1):115–121.
  19. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382(9905):1638–1645.
  20. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock – review of the current evidence. *Artif Organs* 2012; 36(6):505–511.
  21. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(2):117–126.
  22. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(3):584–603; discussion 597–598.
  23. Kirklin JK. Long-term mechanical circulatory support: could it really have a public health impact? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(2):198–200.
  24. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *N Engl J Med* 1999; 341(9):625–634.
  25. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization 5552 and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295(21):2511–2515.
  26. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on 5242 myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the 5244 special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35(37):2541–2619.
  27. Weng CL, Zhao YT, Liu QH et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010; 152(9):590–600.
  28. Haude M, Steffen W, Erber R, Meyer J. Sublingual administration of captopril versus nitroglycerin in patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1990; 27(3):351–359.
  29. Hamilton RJ, Carter WA, Gallagher EJ. Captopril for acute pulmonary edema. *Acad Emerg Med* 1996; 3(3):205–212.
  30. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
  31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.

# Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: позиции левосимендана

И. С. Явелов

ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** В обзоре анализируются результаты клинических исследований, определивших роль левосимендана в лечении острой сердечной недостаточности, представлены позиции левосимендана в современных рекомендациях по лечению сердечной

недостаточности, рассматриваются перспективные направления его дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности. (Неотложная кардиология 2015; № 1:41—52)

## Medical treatment of acute heart failure: the role of levosimendan

I. S. Yavelov

Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** This review discusses the results of the clinical trials of levosimendan that have established its role in the treatment of acute heart failure. It also describes the place of levosimendan in the current guidelines for treat-

ment of heart failure, and examines directions for its further study.

**Keywords:** acute heart failure, acute decompensated heart failure. (Emergency Cardiology 2015; № 1:41—52)

**Л**евосимендан — лекарственное средство с тройным механизмом действия. С одной стороны, он повышает сродство сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, не увеличивая содержания последнего внутри клетки, что является основой положительного инотропного эффекта [1, 2]. С другой — способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в сарколемме гладких мышц сосудистой стенки и за счет этого вызывает вазодилатацию в артериальном и венозном сосудистом русле, включая коронарные и легочные артерии [3]. Кроме того, открытие АТФ-зависимых калиевых каналов в митохондриях лежит в основе кардиопротективного эффекта. Положительное инотропное действие левосимендана не сопровождается заметным повышением потребности миокарда в кислороде и распространяется на оглушенный и гибернированный миокард. К тому же левосимендан имеет активный метаболит со сходным механизмом действия и длительным периодом полувыведения (70—80 ч), что обеспечивает сохранение эффекта на протяжении нескольких суток после прекращения введения препарата [4—7]. Все эти свойства представляются полезными в лечении больных с сердечной недостаточностью, возникшей из-за существенного нарушения сократительной способности миокарда как ишемической, так и неишемической этиологии [8].

Несмотря на многолетний опыт клинического изучения, позиции левосимендана в лечении острой сердечной недостаточности остаются не столь сильны, как можно было ожидать исходя из особенностей его биологического действия. Причины такого несоответствия и некоторые перспективы применения левосимендана при острой сердечной недостаточности будут рассмотрены в этом сообщении.

## Первоначальные клинические исследования левосимендана при острой сердечной недостаточности

### Исследование LIDO

В многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование LIDO были включены 203 больных [9]. У большинства из них была выявлена острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, возникшая несмотря на оптимальное лечение вазодилататорами и мочегонными. К необходимым условиям включения в исследование относили фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%, а также сердечный индекс менее 2,5 л/(мин×м<sup>2</sup>) и среднее давление заклинивания легочной артерии более 15 мм рт. ст. по данным зондирования сердца.

Одна часть больных получала левосимендан в нагрузочной дозе 24 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин и плацебо добутамина (103 человека). Остальным больным вводили до-

бутамин в начальной дозе 5 мкг/кг/мин и плацебо левосимендана. Инфузия осуществлялась в течение 24 ч. Если через 2 ч после начала лечения ответ был недостаточным (увеличение сердечного индекса менее 30%), скорость введения препаратов удваивалась. При возникновении выраженной артериальной гипотонии или тахикардии было предусмотрено прекращение инфузии на 30—60 мин с возможным последующим возобновлением в половинной дозе.

К окончанию 24-часовой инфузии левосимендана гемодинамическое улучшение (увеличение сердечного выброса на 30% и более, снижение давления заклинивания легочной артерии на 25% и более и как минимум на 4 мм рт. ст. при отсутствии необходимости в неотложном внутривенном введении положительных инотропных агентов или вазодилататоров) происходило почти в два раза чаще, чем в группе добутамина (28 против 15% соответственно,  $P = 0,022$ ). Влияние добутамина на сердечный выброс и давление заклинивания легочной артерии было заметно меньшим у больных, получавших β-адреноблокаторы, в то время как действие левосимендана в присутствии β-адреноблокаторов даже усиливалось.

Общая смертность у получавших левосимендан в течение 31 сут после рандомизации была достоверно ниже, чем в группе плацебо, — 8 против 17%, что соответствует снижению риска на 57% ( $P = 0,049$ ). Этот эффект сохранялся при продлении наблюдения до 180 сут, когда смертность составила 26 против 38%, что соответствует снижению риска на 43% ( $P = 0,029$ ). Кроме того, после введения левосимендана больные достоверно реже госпитализировались повторно (как в целом, так и из-за утяжеления сердечной недостаточности). Соответственно, они дольше находились вне стационара.

У больных, получавших левосимендан, достоверно реже возникали нарушения ритма сердца (3,9 против 13%;  $P = 0,023$ ), была ниже сумма случаев стенокардии, боли в грудной клетке и ишемии миокарда (0 случаев против 7;  $P = 0,013$ ). По частоте возникновения артериальной гипотензии группы существенно не различались.

Таким образом, в исследовании LIDO 24-часовая инфузия левосимендана у больных с нарушенной сократительной функцией ЛЖ, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, по сравнению с добутамино давала более выраженное улучшение гемодинамики, обладала преимуществом по влиянию на смертность в ближайшие 6 мес, реже вызывала ишемию миокарда и нарушения ритма сердца. Применение β-адреноблокаторов не ослабляло гемодинамическое действие левосимендана и уменьшало эффект добутамина. Эти результаты были получены при достаточно тщательном отборе больных, у которых помимо выраженной систолической дисфункции было повышено давление заполнения ЛЖ, отсутствовала гиповолемия и практиковался гибкий подход к ти-

трованию дозы препарата. Вместе с тем это исследование не предназначалось для оценки влияния вмешательства на смертность и поэтому не годится для окончательного суждения о данном аспекте воздействия препарата.

### **Исследование CASINO**

В многоцентровое проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CASINO планировалось включить 600 больных с ФВ  $\leq 35\%$ , госпитализированных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК) по NYHA [10, 11]. В ближайшие 48 ч больные были рандомизированы для введения левосимендана (нагрузочная доза 16 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин на протяжении 24 ч), добутамина (внутривенный болюс плацебо, затем инфузия 10 мкг/кг/мин в течение 24 ч) или плацебо.

После включения 299 больных по решению Комитета по безопасности исследование было прекращено досрочно из-за явного преимущества левосимендана. К этому сроку без учета восьми исключенных больных 98 человек получали левосимендан, 96 — добутамин и 97 — плацебо. В ближайшие 6 мес в группе левосимендана умерли 15,3% больных, в группе плацебо — 24,7% ( $P = 0,04$ ), а в группе добутамина — 39,6% ( $P = 0,0001$ ).

В итоге исследование CASINO дало еще одно свидетельство положительного влияния краткосрочной инфузии левосимендана на смертность при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Заметное увеличение смертности после введения добутамина усилило сомнения в целесообразности его широкого применения у подобных больных. Однако из-за преждевременного прекращения этого клинического испытания его результаты оказались недостаточно надежными.

## **Наиболее крупные клинические исследования левосимендана при острой сердечной недостаточности**

### **Исследования REVIVE**

В двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях REVIVE I и REVIVE II проводилось сравнение эффективности и безопасности левосимендана и плацебо [12]. В 103 центрах США, Австралии и Израиля в исследовании REVIVE I были включены 100, а в исследовании REVIVE II — 600 больных старше 18 лет с ФВ  $\leq 35\%$ , госпитализированных в предшествующие сутки с декомпенсацией сердечной недостаточности. К обязательным условиям относили сохранение одышки в покое после внутривенного введения мочегонных. Основные критерии не включения представлены в табл. 1.

Первоначально в течение 10 мин вводилась нагрузочная доза левосимендана 12 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 1 ч, после чего при хорошей переносимости дозу следовало увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. При плохой переносимости предусматривалось уменьшение дозы до 0,05—0,1 мкг/кг/мин, а также отмена препарата. Длительность введения левосимендана или плацебо составляла 24 ч. Допускалась одновременная инфузия вазодилататоров или других инотропных препаратов (за исключением ингибиторов фосфодиэстеразы III) при условии сохранения неизменной скорости как минимум в течение 2 ч; в этих случаях величина нагрузочной дозы левосимендана уменьшалась до 6 мкг/кг. В итоге более 90% больных в первые 2 ч получали инфузию левосимендана в целевой дозе 0,2 мкг/кг/мин и у 75—80% она продолжалась с той же скоростью все 24 ч.

В целом наличие инфаркта миокарда в анамнезе констатировано у половины больных, ФВ ЛЖ составляла в среднем около 20%. В большинстве случаев отмечались признаки застоя в легких (в основном в нижних отделах), а также отеки нижних конечностей. Внутривенное введение вазодилататоров или положительных инотропных препаратов осуществлялось примерно у четверти больных.

Первичной конечной точкой являлось изменение клинических симптомов, смерть или утяжеление сердечной недостаточности на протяжении 5 сут после рандомизации. Число больных, у которых клиническое состояние улучшилось, в группах левосимендана было большим, а доля лиц с ухудшением — меньшей, чем при использовании плацебо, и эти различия являлись статистически значимыми. При использовании левосимендана реже требовалось дополнительное внутривенное введение препаратов из-за утяжеления сердечной недостаточности (15 против 26% на фоне плацебо по данным исследования REVIVE II). При учете общей оценки больным своего самочувствия и выраженности одышки в исследовании REVIVE II тенденция к преимуществу левосимендана перед плацебо, отмеченная уже через 6 ч от начала лечения, стала достоверной через 24 ч и сохранялась на протяжении 5 сут (после прекращения введения левосимендана). Больные из групп левосимендана быстрее выписывались из стационара (пребывание более 10 сут потребовалось 23% рандомизированных к введению плацебо и 16% — левосимендана;  $P = 0,009$ ).

Уровень мозгового натрийуретического пептида в крови через 24 ч и 5 сут от начала лечения был достоверно ниже в группах левосимендана; через 1 мес эти различия исчезали.

В среднем на фоне введения левосимендана отмечалось небольшое снижение систолического и диастолического артериального давления (АД), на 4 и 6 мм рт. ст. соответственно, которое исчезало через 12 ч после прекращения инфузии. Одновременно от-

**Таблица 1.** Основные критерии невключения в исследованиях REVIVE и SURVIVE [12, 13]

Исследование	Критерий невключения
REVIVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &lt; 18 лет</li> <li>• Систolicеское АД ≤ 90 мм рт. ст.</li> <li>• ЧСС ≥ 120 уд/мин</li> <li>• Содержание калия в крови &lt; 3,5 ммоль/л или &gt; 5,4 ммоль/л</li> <li>• Рестриктивная кардиомиопатия</li> <li>• Тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ</li> <li>• Сердечная ресинхронизирующая терапия в ближайшие 30 сут</li> <li>• Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе</li> <li>• Содержание креатинина в сыворотке крови &gt; 450 мкмоль/л или диализ</li> <li>• Значимое поражение печени (уровень печеночных ферментов как минимум в пять раз выше верхней границы нормы)</li> <li>• Острое кровотечение</li> <li>• Гемоглобин &lt; 100 г/л или переливание крови во время текущей госпитализации</li> <li>• Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 мес</li> <li>• Ожидаемое хирургическое вмешательство в ближайшие 3 мес</li> <li>• Активная инфекция</li> <li>• Стенокардия в предшествующие 6 ч</li> <li>• Кардиоверсия в предшествующие 4 ч или планируемая в ближайшие 5 сут</li> </ul>
SURVIVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст ≤ 18 лет</li> <li>• Систolicеское АД &lt; 85 мм рт. ст.</li> <li>• ЧСС в покое &gt; 130 уд/мин</li> <li>• Содержание калия в крови &lt; 3,5 ммоль/л</li> <li>• Рестриктивная кардиомиопатия</li> <li>• Тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ</li> <li>• Операция на сердце в ближайшие 30 сут</li> <li>• Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе</li> <li>• Содержание креатинина в сыворотке крови &gt; 450 мкмоль/л или диализ</li> <li>• Острое кровотечение</li> <li>• Гемоглобин &lt; 80 г/л</li> <li>• Тяжелая печеночная недостаточность</li> <li>• Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 мес</li> <li>• Септицемия, септический шок</li> </ul>

мечалось увеличение частоты сердечных сокращений — ЧСС (в исследовании REVIVE II на 8 уд/мин) — и этот эффект сохранялся как минимум 5 сут. По данным исследования REVIVE II в группе левосимендана достоверно чаще возникали артериальная гипотензия (50 против 36% в группе плацебо), головная боль (30 против 15%), желудочковая тахикардия (25 против 17%), фибрилляция предсердий (9 против 2%) и желудочковые экстрасистолы (8 против 2%). Более высокая частота артериальной гипотонии отмечалась только в первые 24 ч от начала лечения, других осложнений — как в первые сутки, так и в последующие 4 дня наблюдения. При учете побочных эффектов, ставших

причиной для преждевременного прекращения введения препарата, единственным различием было наличие артериальной гипотензии (8,1% в группе левосимендана и 2,3% в группе плацебо). Очевидно, длительное сохранение влияния на ЧСС и проаритмические эффекты соответствуют периоду ожидаемого сохранения в крови повышенных концентраций активного метаболита левосимендана.

Достоверных различий по смертности за 90 сут между группами не было, хотя в численном выражении больше больных умерло в группах левосимендана (относительный риск 1,26 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) от 0,83 до

1,91;  $P = 0,29$ ). Это было наиболее заметно в течение первых 5 и особенно 14 сут. При дальнейшем анализе оказалось, что тенденция к повышению летальности при лечении левосименданом отмечалась у больных с исходно невысоким АД (ниже 100 мм рт. ст.), в то время как при отсутствии артериальной гипотензии направленность эффекта была противоположной.

Таким образом, в исследованиях REVIVE продемонстрировано положительное воздействие левосимендана на клинические проявления острой сердечной недостаточности у больных с низкой ФВ ЛЖ, которое становится очевидным через 6 ч от начала 24-часовой инфузии препарата и сохраняется как минимум 4 сут после ее окончания. Однако при дальнейшей интерпретации результатов этих исследований необходимо учитывать, что они не предназначались для оценки влияния вмешательства на смертность. Соответственно, полученный здесь результат нельзя считать ни надежным, ни окончательным. Основные побочные эффекты левосимендана соответствуют особенностям его фармакологического действия: головная боль и артериальная гипотония сопряжены с вазодилатирующими свойствами, аритмии — с положительным инотропным действием. Поэтому их более частое возникновение в сравнении с плацебо было ожидаемым. Не исключено, что возникновению осложнений здесь способствовало применение слишком высоких доз левосимендана, включая введение нагрузочных доз, на фоне достаточно частой одновременной инфузии вазодилататоров или других положительных инотропных препаратов и невысокого исходного АД у части больных.

### Исследование SURVIVE

Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование SURVIVE по сравнению эффективности и безопасности левосимендана и добутамина проводилось в 75 центрах девяти стран Европы (Австрия, Великобритания, Германия, Латвия, Польша, Россия, Финляндия, Франция) и Израиля [13]. В него были включены 1327 больных с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ , госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (не обязательно хронической) и недостаточным ответом на внутривенное введение мочегонных препаратов и вазодилататоров (хотя бы одно: сохраняющаяся олигурия, не связанная с гиповолемией; одышка в покое или необходимость в искусственной вентиляции легких; давление заклинивания легочной артерии  $\geq 18$  мм рт. ст., сердечный индекс  $\leq 2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>). Основные критерии не включения представлены в табл. 1.

Левосимендан вводили на протяжении 24 ч (нагрузочная доза 12 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 1 ч, после чего дозу увеличивали до 0,2 мкг/кг/мин); одновременно использовалось плацебо добутамина. Добутамин вводился в дозе 5—40 мкг/кг/мин в течение 24 ч и

более (по решению врача при клинической необходимости); одновременно использовалось плацебо левосимендана.

Хроническая сердечная недостаточность отмечалась у 88% пациентов (в остальных случаях причиной госпитализации являлась впервые возникшая острая сердечная недостаточность), ишемическая этиология заболевания (включая острый инфаркт миокарда у небольшого числа больных) — в 76% случаев. В среднем фракция выброса составляла 24%, длительность введения левосимендана — 23 ч, добутамина — 39 ч (средняя доза 6 мкг/кг/мин).

Первичной конечной точкой являлась общая смертность на протяжении 6 мес. Число больных в исследовании позволяло с достаточной надежностью продемонстрировать снижение смертности в группе левосимендана в эти сроки на 25% и более по сравнению с группой добутамина. Частота смертельных исходов ни на одном из этапов исследования в группах левосимендана и добутамина достоверно не различалась.

По вторичным точкам, характеризующим клиническую эффективность (число дней, проведенных больными вне стационара, оценка выраженности одышки и изменение общей оценки своего состояния больным через 24 ч после начала лечения, сердечно-сосудистая смертность через 6 мес), группы тоже достоверно не различались. Вместе с тем содержание мозгового натрийуретического пептида к концу первых суток введения левосимендана снизилось примерно наполовину и оставалось таким как минимум в течение 5 сут, в то время как снижение в группе добутамина было менее выраженным и существенно уменьшилось к 3-м суткам после начала лечения.

В группе левосимендана отмечалось более низкое систолическое и диастолическое АД (со снижением в среднем на 5 мм рт. ст. от исходного) и эти различия исчезали в первые несколько суток после окончания инфузии исследуемых препаратов. Более высокая ЧСС (с увеличением в среднем на 6 уд/мин от исходного) сохранялась как минимум на протяжении ближайших 5 сут.

В группе левосимендана в ближайший месяц достоверно чаще отмечались фибрилляция предсердий (9,1 против 6,1%), гипокалиемия (9,4 против 5,9%), головная боль (8,3 против 4,7%) и достоверно реже утяжелялась сердечная недостаточность (12,3 против 17,0% соответственно). По частоте артериальной гипотензии, желудочковых аритмий и побочных проявлений со стороны почек группы существенно не различались.

Таким образом, в целом левосимендан не имел преимуществ перед добутамином по влиянию на клиническое течение заболевания и смертность, но характеризовался худшей переносимостью и более длительным сохранением влияния на АД и ЧСС. Очевидно, что с учетом результатов плацебо-

контролируемых исследований REVIVE эти данные подтверждают пользу левосимендана для контроля симптомов заболевания, а также наличие у него особых свойств (вазодилатация, длительное сохранение незначительного снижения АД и увеличения ЧСС из-за образования активного метаболита), но свидетельствуют против ожидаемого преимущества по влиянию на смертность.

Вместе с тем при анализе подгрупп в исследовании SURVIVE оказалось, что в отличие от больных с впервые возникшей острой сердечной недостаточностью при декомпенсации хронической сердечной недостаточности в группе левосимендана отмечалась более низкая смертность в первые 5, 14 и 31 сут после начала лечения [13, 14]. Достоверно более низкая смертность в первые 5 сут в группе левосимендана отмечена также у больных, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы. Кроме того, неожиданной находкой явилось несовпадение результатов сравнения левосимендана и добутамина в разных странах: по влиянию на смертность за 6 мес левосимендан оказался достоверно лучше в Финляндии (включены 95 больных) и имела тенденция к его преимуществу в России (включены 461 больной). Противоположная тенденция отмечалась по Франции (включены 183 больных) и в Израиле (включены 142 больных). Не исключено, что определенную роль здесь сыграло несовпадение контингентов изученных больных и особенностей сопутствующего лечения. С одной стороны, все это позволяет надеяться, что преимущество левосимендана перед добутамином по влиянию на исходы декомпенсации сердечной недостаточности у отдельных категорий больных все-таки существует, но в данном клиническом испытании оно оказалось сбалансировано из-за слишком широких критериев отбора. С другой стороны, очевидно, что эти находки, сделанные при анализе подгрупп, нуждаются в подтверждении в специально спланированных проспективных клинических испытаниях.

### **Исследование RUSLAN**

В многоцентровое проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование RUSLAN были включены 504 больных, у которых в течение первых 5 сут после инфаркта миокарда выявлялись рентгенологические признаки отека легких или венозного полнокровия легких и симптомы сердечной недостаточности сохранялись после стандартного лечения нитратами и мочегонными средствами [15]. Внутривенная инфузия левосимендана продолжалась в течение 6 ч, первоначально за 10 мин вводили нагрузочную дозу. Использовались четыре различные схемы введения препарата: нагрузочная доза 6 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин (103 человека), нагрузочная доза 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин (100 человек), нагрузочная доза 24 мкг/кг с после-

дующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин (99 человек) и нагрузочная доза 24 мкг/кг с последующей инфузией 0,4 мкг/кг/мин (100 человек). Плацебо получали 102 человека. При необходимости была предусмотрена возможность применения добутамина в дозе 3—9 мкг/кг/мин.

Основная цель исследования состояла в оценке безопасности вмешательства. Сумма случаев возникновения клинически значимой артериальной гипотонии или ишемии миокарда у пациентов, получавших левосимендан (13,4%), достоверно не отличалась от группы плацебо (10,8%). Увеличение частоты этих событий отмечено только при использовании наивысшей дозы препарата, которая в настоящее время не рекомендуется для клинического применения.

К окончанию инфузии левосимендана утяжеление одышки и утомляемости отмечалось достоверно реже, чем при введении плацебо. Меньше больных, получавших левосимендан, нуждались в дополнительном введении вазодилататора, мочегонного или дополнительного инотропного агента (7,2 против 13,7% в группе плацебо;  $P = 0,003$ ).

Сумма случаев смерти или усугубления сердечной недостаточности у пациентов, получавших левосимендан, в сравнении с плацебо была достоверно меньше как через 6 ч (2,0 против 5,9% соответственно;  $P = 0,033$ ), так и через 24 ч после начала инфузии (4,0 против 8,8% соответственно;  $P = 0,044$ ). Общая смертность у пациентов, получавших левосимендан в первые 14 сут после начала лечения, тоже оказалась достоверно ниже по сравнению с плацебо — 11,7 против 19,6%, что соответствует снижению риска на 44% ( $P = 0,031$ ). Этот эффект, достигнутый в ранние сроки заболевания, был замечен при продлении наблюдения до 180 сут, когда смертность составила 22,6 и 31,4%, что соответствует снижению риска на 33% ( $P = 0,053$ ).

Таким образом, у больных с левожелудочковой недостаточностью, осложнившей недавно перенесенный инфаркт миокарда, внутривенная инфузия левосимендана в дозах 0,1—0,2 мкг/кг/мин в течение 6 ч переносилась достаточно хорошо и оказывала заметное положительное влияние на симптомы заболевания. Применение левосимендана сопровождалось достоверным снижением смертности, причем эффект был достигнут в первые 2 нед после начала лечения и не исчез в ближайшие 6 мес. Практически важно, что при отборе больных для лечения левосименданом не требовалось оценки параметров гемодинамики, а наличие сердечной недостаточности определялось по клиническим данным и результатам рентгенографии грудной клетки.

Вместе с тем это исследование относилось ко второй фазе клинических испытаний и предназначалось в первую очередь для выбора дозы препарата для дальнейших клинических испытаний у данной категории больных. Более крупных клинических ис-

следований левосимендана при инфаркте миокарда не проводилось.

## Метаанализы исследований левосимендана при острой сердечной недостаточности

### Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2006 года [16]

При объединении результатов четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований левосимендана у больных с острой сердечной недостаточностью (CASINO, REVIVE I, REVIVE II и RUSLAN) достоверного влияния препарата на смертность отмечено не было.

При объединении результатов трех рандомизированных исследований по сравнению левосимендана и добутамина у больных с острой сердечной недостаточностью (CASINO, LIDO и SURVIVE) отмечено достоверное преимущество левосимендана перед добутамином по влиянию на смертность как минимум при краткосрочном наблюдении.

### Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2012 года

В 2012 г. был опубликован метаанализ результатов 45 рандомизированных контролируемых клинических исследований левосимендана, включавших в совокупности 5480 больных [17]. Среди них было 23 исследования, выполненных при сердечной недостаточности, 2 — в неотложной кардиологии, 17 — в кардиохирургии, 2 — при сепсисе и 1 — в сосудистой хирургии. В целом смертность в группах левосимендана составляла 17,4%, в группах плацебо — 23,3%, что соответствует снижению риска на 20% (95% ДИ 11—28%;  $P < 0,001$ ). При этом для предотвращения одного смертельного исхода надо было использовать левосимендан у 17 больных. Данная закономерность выявлена при максимальной длительности наблюдения как минимум 30 и как минимум 90 сут, вне зависимости от особенностей и размера проведенных исследований (табл. 2). Она была отмечена при применении левосимендана в кардиохирургии и в кардиологии, при сравнении с плацебо и добутамином, а также при различных подходах к введению левосимендана (наличие или отсутствие болюса, скорость инфузии до или выше 0,1 мг/кг/мин). При этом наиболее выраженный положительный эффект отмечался в исследованиях, где болюс левосимендана не вводили и скорость его инфузии не превышала 0,1 мг/кг/мин (табл. 3). Применение левосимендана было сопряжено с тенденцией к более частому возникновению артериальной гипотонии (относительный риск 1,39;  $P = 0,053$ ). По объединенным данным 17 исследований средняя длительность госпитализации в группах левосимендана была меньше на 1,3 сут ( $P = 0,007$ ). Признаков предвзятости в отборе исследований для публикации найдено не было.

### Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2013 года

В 2013 г. был опубликован метаанализ результатов 22 рандомизированных контролируемых сравнительных клинических исследований левосимендана и добутамина, включавших в совокупности 3052 больных, нуждавшихся в инотропной поддержке [18]. В целом применение левосимендана было сопряжено с достоверным снижением риска смерти на 19% (95% ДИ 8—30%;  $P = 0,002$ ). Достоверное снижение смертности отмечено в первые 30 сут и при продлении периода наблюдения эта тенденция не утрачивалась. Существенных различий в результатах отдельных клинических испытаний не было (для взаимодействия  $P = 0,39$ ), и для предотвращения одного смертельного исхода надо было использовать левосимендан у 16 больных. Данный эффект отмечался в кардиохирургии, у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии и был наиболее выражен при одновременном использовании  $\beta$ -адреноблокаторов. Аналогичная тенденция имела и в исследованиях, включавших широкий спектр кардиологических больных. Снижение смертности отмечалось при инфузии левосимендана в дозе до 0,1 мг/кг/мин и теряло статистическую значимость при использовании более высоких доз. По частоте артериальной гипотензии, суправентрикулярных и желудочковых аритмий группы левосимендана и добутамина существенно не различались. Признаков предвзятости в отборе исследований для публикации не было найдено.

Таким образом, результаты этих метаанализов свидетельствуют в пользу преимущества левосимендана перед добутамином по влиянию на смертность, по крайней мере, в первые 30 сут после инфузии препаратов. Очевидно, эти данные можно распространить и на больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. Предпочтительным представляется применение невысоких доз левосимендана (не выше 0,1 мг/кг/мин), в то время как данные о роли предварительного введения болюса противоречивы.

### Результаты использования левосимендана в повседневной врачебной практике

В регистре ALARM-HF, включавшем данные о 4953 больных из 9 стран, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью, была проанализирована летальность в стационаре в зависимости от проводимого лечения (внутривенное введение мочегонных, вазодилататоров, положительных инотропных препаратов или вазопрессоров) [19]. При этом предпринимались усилия, чтобы нивелировать различия между пациентами, получавшими и не получавшими указанное лечение по другим показателям, способным оказать влияние на прогноз. В итоге оказалось, что при-

**Таблица 2.** Смертность при использовании левосимендана и добутамина: метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований (n = 5480) [17]

Показатель	Число исследований	Смертность, %		Относительный риск	P	Число больных, которых надо лечить для предотвращения одной смерти
		В группах левосимендана	В группах контроля			
Максимальное наблюдение $\geq$ 30 дней	28	21	26	0,72	0,001	17
Максимальное наблюдение $\geq$ 90 дней	17	23	28	0,79	0,034	22
Максимальное наблюдение $\geq$ 180 дней	12	24	30	0,74	0,32	–
Смертность как первичная конечная точка	9	23	28	0,67	0,004	20
Слепые исследования	27	20	24	0,86	0,011	23
Исследования, включившие > 100 больных	22	20	25	0,76	0,007	20
Кардиохирургия	17	5,8	12,9	0,52	0,001	14
Кардиология	23	20	26,5	0,75	0,003	18
Сравнение с плацебо	25	14,7	18,7	0,82	0,02	25
Сравнение с добутамином	16	15,0	27,7	0,68	0,003	13
Инфузия $\leq$ 0,1 мкг/кг/мин	18	9	18	0,56	0,001	11
Инфузия > 0,1 мкг/кг/мин	22	21	24	0,88	0,033	30
С болюсом	35	18	22	0,84	0,003	25
Без болюса	10	14	32	0,58	< 0,001	6

**Таблица 3.** Смертность при использовании левосимендана и добутамина: метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований (n = 3052) [18]

Показатель	Число исследований	Смертность, %		Относительный риск	P	Число больных, которых надо лечить для предотвращения одной смерти
		В группах левосимендана	В группах добутамина			
Исследования с включением больных, одновременно получающих $\beta$ -адреноблокаторы	12	18,8	24,6	0,82	0,008	17
Исследования без включения больных, одновременно получающих $\beta$ -адреноблокаторы	7	26,4	34,3	0,75	0,07	–
Максимальное наблюдение < 30 дней	7	7,9	16,2	0,64	0,04	11
Максимальное наблюдение $\geq$ 30 дней	28	23,3	27,9	0,83	0,001	22
Максимальное наблюдение $\geq$ 90 дней	17	24,8	28,1	0,88	0,12	–
Максимальное наблюдение $\geq$ 180 дней	12	25,2	28,2	0,89	0,16	–
Исследования на > 100 больных	5	20,4	26,7	0,64	0,03	16
Кардиохирургия	17	5,8	12,9	0,52	0,001	14
Кардиология	23	20	26,5	0,75	0,003	18
Инфузия $\leq$ 0,1 мкг/кг/мин	8	11,5	20,4	0,57	0,03	12
Инфузия > 0,1 мкг/кг/мин	11	22,2	27,5	0,88	0,08	–
С болюсом	15	18,1	23,7	0,81	0,007	18
Без болюса	4	43,8	56,6	0,76	0,08	–

менение сочетания вазодилататоров и мочегонных сопряжено с наиболее низкой летальностью, в то время как при внутривенном введении допамина или добутамина она увеличивалась в 1,5 раза, а при использовании норэпинефрина или эпинефрина — более чем в 2,5 раза. Подобный эффект при лечении левосименданом не наблюдался — увеличение летальности не отмечалось, и риск смерти оказался достоверно ниже, чем при использовании катехоламинов.

### Левосимендан и качество жизни при тяжелой сердечной недостаточности

В последние годы рассматривается возможность применения левосимендана у больных с далеко зашедшей сердечной недостаточностью, связанной с насосной несостоятельностью ЛЖ, когда возможности положительного влияния на прогноз уже исчерпаны и на первый план выходит уменьшение симптомов и улучшение качества жизни [20]. При этом существуют свидетельства симптоматической пользы от левосимендана не только в период госпитализации с утяжелением сердечной недостаточности, но и при повторном введении препарата в амбулаторных условиях.

Так, в мае 2015 г. представлены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования LION-HEART по оценке безопасности и эффективности повторного амбулаторного введения левосимендана у 69 больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью, имевших ФВ ниже 35% в сочетании с симптомами, соответствующими III или IV ФК по NYHA в ближайшие 4 нед, эпизод задержки жидкости с потребностью во внутривенном введении лекарственных средств в ближайшем периоде при условии оптимального лечения заболевания в настоящее время. Инфузию левосимендана в дозе 0,2 мгк/кг/мин в течение 6 ч или плацебо осуществляли 6 раз с интервалом 2 нед. Подобный подход приводил к снижению уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, достоверному снижению частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности (23 против 67% в группе плацебо;  $P = 0,002$ ) и замедлению ухудшения качества жизни при достаточно хорошей переносимости и отсутствии неблагоприятного воздействия на смертность (29 против 33% соответственно;  $P = 0,9$ ).

По данным метаанализа, включавшим шесть рандомизированных контролируемых исследований (326 больных), опубликованным в 2014 г., периодическая инфузия левосимендана в амбулаторных условиях больным с далеко зашедшей сердечной недостаточностью может способствовать снижению смертности (относительный риск 0,55; 95% ДИ 0,37—0,84;  $P = 0,005$ ) [21].

Среди возможных механизмов положительного влияния левосимендана на течение выраженной хронической сердечной недостаточности обсуждается уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, факторов апоптоза, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, а также улучшение функции правого желудочка [20].

Все это указывает на перспективность дальнейшего изучения целесообразности использования левосимендана у данной категории больных [22].

### Место левосимендана в клинических рекомендациях

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г., в разделе, посвященном инотропным препаратам для лечения острой сердечной недостаточности, отмечается, что существуют фармакологические основания к использованию левосимендана (или ингибиторов фосфодиэстеразы III), если возникает необходимость в противодействии эффектам  $\beta$ -адреноблокаторов [23]. Рекомендуется внутривенная инфузия препарата со скоростью 0,1 мгк/кг/мин, которая может быть уменьшена до 0,05 мгк/кг/мин или увеличена до 0,2 мгк/кг/мин. Началу внутривенной инфузии может предшествовать введение болюса 12 мгк/кг в течение 10 мин; использовать болюс не рекомендуется у больных с артериальной гипертензией (систолическим АД ниже 90 мм рт. ст.).

В сводной таблице рекомендаций по лечению острой сердечной недостаточности внутривенная инфузия левосимендана (или ингибитора фосфодиэстеразы) помещена в раздел, относящийся к артериальной гипотензии, гипоперфузии или шоку. Указано, что применение этих препаратов может рассматриваться для противодействия эффектам  $\beta$ -адреноблокаторов в случаях, когда последние представляются ответственными за наличие артериальной гипотонии. При этом подчеркивается необходимость постоянного мониторинга ЭКГ, поскольку положительные инотропные агенты могут вызывать аритмии и ишемию миокарда, а также тщательного мониторинга АД, поскольку эти препараты являются еще и вазодилаторами (рекомендация класса Ib, степень доказанности C). При этом в разделе «Пробелы в доказательствах» указано, что эффективность и безопасность левосимендана все еще остается неясной.

В текущей версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению хронической сердечной недостаточности 2013 г. левосимендан упомянут только в сводной таблице клинических испытаний при сердечной недостаточности и списке литературы [24]. Каких-либо рекомендаций по его клиническому

применению не дается. Вместе с тем возможность длительного постоянного введения инотропных препаратов предложено рассматривать в качестве компонента паллиативного лечения, направленного на уменьшение симптомов у отдельных больных с тяжелой сократительной дисфункцией миокарда и далеко зашедшей рефрактерной сердечной недостаточностью, не подходящих ни для механической поддержки кровообращения, ни для пересадки сердца, получающих оптимальную терапию с использованием лекарственных средств и соответствующих устройств (рекомендация класса IIb, степень доказанности В).

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии 2014 г. указано, что предварительные данные предполагают способность левосимендана восстанавливать нормальное взаимодействие между правым желудочком и циркуляцией крови в легочной артерии за счет одновременной вазодилатации в системе легочной артерии и повышения сократимости правого желудочка [25]. В качестве основания приведены результаты экспериментального плацебоконтролируемого исследования, показавшего возможность улучшения сопряжения функции правого желудочка с состоянием кровотока в легочной артерии при введении левосимендана [26].

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению острого инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ (2012 г.) возможность применения левосимендана рассматривается при отеке легких у больных с систолическим АД выше 90 мм рт. ст. (рекомендация класса IIb, степень доказанности C) [27].

В текущей версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ (2013 г.) левосимендан не упоминается [28].

В немецко-австрийских рекомендациях по диагностике, мониторингованию и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда указано, что левосимендан может использоваться в добавление к добутамину или норэпинефрину у больных с шоком, рефрактерным к катехоламинам (когда не удается достичь сердечного индекса выше 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>), и в этих условиях он может быть предпочтительнее ингибиторов фосфодиэстеразы III [29]. В качестве основания приведены результаты проспективного рандомизированного сравнительного одноцентрового исследования, выполненного на 32 больных с рефрактерным кардиогенным шоком, продолжавшимся как минимум 2 ч [30]. Введение левосимендана в дозе 12 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 50 мин, а затем 0,2 мкг/кг/мин до конца суток на фоне ревазуляризации, внутриаортальной баллонной контрпульса-

ции и применения других инотропных препаратов обеспечивало более выраженное улучшение показателей гемодинамики и тенденцию к лучшей выживаемости по сравнению с эноксимоном.

Очевидно, причиной столь сдержанного отношения к левосимендану являются несовпадение результатов исследований REVIVE и SURVIVE и небольших клинических испытаний. При этом результаты достаточно крупных клинических исследований имеют решающее значение для суждения об ожидаемых эффектах того или иного вмешательства. Кроме того, левосимендан не одобрен для практического использования в США. Однако подобная позиция может показаться и излишне категоричной. Так, в условиях, когда ни один из доступных на сегодняшний день способов лечения острой сердечной недостаточности не имеет достаточных доказательств положительного влияния на смертность, достижение желаемого симптоматического эффекта при приемлемой переносимости и отсутствии отрицательного влияния на прогноз уже является заметным достижением. Особенно это касается положительных инотропных препаратов, при применении которых, несмотря на улучшение показателей гемодинамики и уменьшение симптомов, отмечена тенденция к увеличению смертности в более отдаленные сроки заболевания [19, 31]. При этом в отличие от других кардиотонических препаратов, совокупность факторов, накопленных с использованием левосимендана, оставляет надежду на его как минимум нейтральное влияние на прогноз. По-видимому, на это можно рассчитывать в случаях, когда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и застоем в легких на фоне существенно нарушенной сократимости ЛЖ, не имеющих гиповолемии и артериальной гипотонии, необходимо добиться достаточно быстрого симптоматического улучшения, которого не удастся достичь при надлежащем использовании вазодилататоров и мочегонных препаратов. Очевидно, особенно полезным левосимендан может оказаться, когда потребность в инотропной поддержке возникает на фоне продолжающегося приема β-адреноблокаторов.

Кроме того, суждение о целесообразности широкого применения левосимендана не исключает его использования с целью воздействовать на симптомы у отдельных больных, когда имеющиеся нарушения могут быть уменьшены или устранены с помощью эффектов, ожидаемых при введении данного лекарственного средства. Так, определенный клинический опыт указывает на возможность применения левосимендана в лечении кардиогенного шока, а также в кардиохирургии.

Для предотвращения побочных эффектов при использовании левосимендана разумно придерживаться следующих правил [32, 33].

- Не использовать левосимендан без одновременного введения других кардиотонических или

вазопрессорных препаратов у больных с систолическим АД ниже 90—100 мм рт. ст.

- Начинать лечение с низких доз (0,1 мкг/кг/мин) с возможным увеличением до 0,2 мкг/кг/мин в зависимости от клинического эффекта. Применение нагрузочных доз (6—12 мкг/кг в течение 10 мин) нежелательно, особенно у больных с систолическим АД ниже 100—110 мм рт. ст. (с возможным исключением для случаев, когда выраженный гемодинамический эффект необходим уже в первые 2 ч от начала лечения).
- При выраженном снижении систолического АД прекратить инфузию левосимендана на 1—2 ч и затем постараться возобновить в наиболее низкой дозе (0,05 мкг/кг/мин).
- Во время инфузии левосимендана тщательно мониторировать АД и ЭКГ (особенно в первые 4—6 ч от начала введения препарата), избегать интенсивного применения диуретиков и вазодилаторов. Наблюдение за больным надо продолжать и в первые несколько суток после прекращения инфузии левосимендана, поскольку его эффекты могут сохраняться из-за наличия длительно циркулирующего активного метаболита.
- До начала введения левосимендана устранить гиповолемию, нормализовать содержание калия и магния в крови (и контролировать концентрацию калия в период введения препарата).
- При рефрактерной сердечной недостаточности стоит рассмотреть сочетание левосимендана с добутамином, а при систолическом АД ниже 90 мм рт. ст. — сочетание низкой дозы левосимендана с вазопрессорами или механическими средствами поддержки кровообращения.

## Заключение

Несмотря на длительный период клинического изучения, значение левосимендана — положительного инотропного препарата со свойствами вазодилатора — в лечении острой сердечной недостаточности все еще нуждается в уточнении. Очевидно, это во многом связано с несовпадением результатов достаточно крупных клинических испытаний, включавших очень разнородных больных и не оправдавших слишком оптимистичных ожиданий, возникших на ранних стадиях практического изучения препарата, с одной стороны, и итогов многочисленных, но небольших по размеру исследований, указывающих на клиническую пользу левосимендана или его преимущество перед другими способами медикаментозного лечения, с другой. В целом представляется, что у надлежащим образом отобранных больных при соблюдении ряда правил безопасного использования левосимендан способен достаточно быстро обеспечить как минимум симптоматическое улучшение и, возможно, положительно сказаться на показателях, характеризующих качество жизни.

## Сведения об авторе

**ФБГУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва**

**Явелов Игорь Семенович**, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии  
yavelov@yahoo.com

## Литература

1. Haikala H, Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers. *Drugs* 2000; 3:1199—1205.
2. Sorsa T, Pollesello P, Solaro R J. The contractile apparatus as a target for frugs against heart failure: Interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin C. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 87—107.
3. Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:411—436.
4. Papp Z, Csapo K, Pollesello P et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Rev* 2005; 23:87—114.
5. Michaels AD, McKeown B, Kostal M et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111:1504—1509.
6. Parrisis JT, Filippatos G, Farmakis D et al. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:2741—2751.
7. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341—349.
8. Явелов И. С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция — представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. *Сердечная недостаточность* 2005; 6(1):33—45.
9. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196—202.
10. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:501—508.

11. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl. 1):206A–207A.
12. Packer M, Colucci W, Fisher L et al., for the REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1:103–111.
13. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al., for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883–1891.
14. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304–311.
15. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23:1422–1432.
16. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:105–110.
17. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40:634–646.
18. Huang X, Lei S, Zhu M et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed & Biotechnol* 2013; 14:400–415.
19. 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. *Int Care Med* 2011; 37:290–301.
20. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol* 2015; 191:256–264.
21. Silvetti S, Greco T, Di Prima AL et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:505–513.
22. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014; 174:360–367.
23. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
24. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:e240–e327.
25. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
26. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35:1948–1954.
27. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569–2619.
28. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *JACC* 2013; 61:e78–e140.
29. Werdan K, Ruß M, Buerke M et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment. A German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:343–351.
30. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36:2257–2266.
31. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Care Med* 2012; 38:359–367.
32. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:80–85.
33. Lunghetti S, Palmerini E, Urselli R et al. Effects of levosimendan without loading dose on systolic and diastolic function in patients with end-stage heart failure. *Cardiol J* 2011; 18:532–537.

# Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности (часть 2)

Утверждены профильной комиссией Министерства здравоохранения РФ по кардиологии

## Список сокращений

АД – артериальное давление	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
в/в – внутривенный (внутривенно)	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек	ХСН-НФВ – хроническая сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса
МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы	ХСН-СФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
МКР – минералкортикоидные рецепторы	ЦВД – центральное венозное давление
МРТ – магнитно-резонансная томография	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	ЧСС – частота сердечных сокращений
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	ЭхоКГ – эхокардиография
ОСН – острая сердечная недостаточность	BNP – мозговой натрийуретический пептид
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
РЧА – радиочастотная абляция	

## Глава 14. Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым

возникновением симптомов, характерных для нарушенной функции сердца. ОСН — угрожающее жизни состояние, требующее неотложного лечения, госпитализации в блок (отделение) интенсивной терапии, предпочтительно в стационар, располагающий необ-

ходимыми диагностическими и лечебными возможностями.

Цели лечения ОСН следующие.

1. В блоке интенсивной терапии — устранение или уменьшение симптомов, адекватная оксигенация, улучшение показателей гемодинамики и перфузии органов, ограничение повреждения сердца и почек, предотвращение тромбоэмболических осложнений, минимизация срока пребывания в блоке интенсивной терапии.
2. В стационаре — стабилизация состояния и оптимизация лечения, выявление основного заболевания и значимой сопутствующей патологии, начало лечения с положительным влиянием на течение и прогноз заболевания, титрование доз лекарственных средств до оптимальных, определение целесообразности и способов немедикаментозного лечения.
3. После выписки — планирование подходов к долговременному лечению (включая обучение и изменение образа жизни), планирование дальнейшего титрования (оптимизации) доз лекарственных средств с положительным влиянием на течение и прогноз заболевания, обеспечение доступности надлежащего немедикаментозного лечения, предотвращение повторных госпитализаций, уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и выживаемости.

Наряду с неотложным устранением проявлений ОСН необходимо предпринять все усилия, чтобы как можно быстрее выявить и по возможности устранить причины, приведшие к возникновению декомпенсации (табл. 13).

Для успешного лечения ОСН следует определить ее клинический вариант (табл. 14) и особенности патогенеза. Последние включают преобладающую систолическую дисфункцию миокарда (ФВ ЛЖ < 40%), преимущественно диастолическую дисфункцию миокарда (с сохраненной ФВ ЛЖ), остро возникшие нарушения ритма и/или проводимости, острое нарушение внутрисердечной гемодинамики, тампонаду сердца, а также случаи несоответствующей пред- или постнагрузки для камер сердца (артериальная гипертензия, избыточное поступление или пониженное выделение жидкости, выраженная тахикардия с высокой ФВ ЛЖ при анемии, инфекции, тиреотоксикозе).

Минимальный объем обследования при ОСН должен включать физикальное обследование, ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, рентгенографию грудной клетки, определение насыщения артериальной крови кислородом, общий анализ крови и мочи, определение уровней калия, натрия, глюкозы, мочевины и билирубина, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, МВ КФК, сердечного тропонина, BNP или NT-proBNP, а также уровня креатинина в крови с обязательным вычислением клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации.

У тяжелых больных может потребоваться определение газов артериальной крови и кислотно-основного состояния. При физикальном обследовании необходимо обратить особое внимание на наличие признаков, свидетельствующих о заболевании сердца, и на задержку жидкости в организме (длительная, постепенно нарастающая декомпенсация, растяжение вен шеи, гепатомегалия, отеки нижних конечностей, жидкость в плевральной полости). Следует учитывать, что похожие клинические проявления ОСН (в том числе задержка жидкости, признаки низкого сердечного выброса) могут возникать как при низкой, так и при сохранной ФВ ЛЖ.

**Таблица 13.** Основные причины и факторы, приводящие к возникновению ОСН

<b>Обычно способствующие быстрому клиническому ухудшению</b>
Тахикардия с высокой ЧСС или выраженная брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости
Острый коронарный синдром
Остро возникшие нарушения внутрисердечной гемодинамики (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана и другие)
Тромбоэмболия легочной артерии
Гипертензивный криз
Тампонада сердца
Расслоение аорты
Осложнение кардиохирургических операций
Кардиомиопатия при беременности
<b>Обычно приводящие к не столь быстрому клиническому ухудшению</b>
Инфекция (включая инфекционный эндокардит)
Обострение ХОБЛ/бронхиальной астмы
Анемия
Нарушение функции почек
Плохая приверженность к диете/медикаментозному лечению
Ятрогения (прием нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, введение избыточного количества жидкости, лекарственные взаимодействия)
Тахикардия, брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости, не приводящие к внезапному, выраженному изменению ЧСС
Неконтролируемая артериальная гипертензия
Гипо- или гипертиреоз
Злоупотребление алкоголем или наркотиками

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС — частота сердечных сокращений.

До клинической стабилизации и окончания подбора медикаментозного лечения следует как можно чаще оценивать ЧСС, характер сердечного ритма, выраженность одышки, ЧД, насыщение артериальной крови кислородом, соотношение введенной и выделенной жидкости (с катетеризацией мочевого пузыря, если необходимо). В первые 24 ч после госпитализации следует мониторировать ЧСС, характер сердечного ритма и насыщение артериальной крови кислородом. Тяжесть симптомов сердечной недостаточности (в частности, одышки), соотношение введенной и выделенной жидкости, массу тела, давление в яремных венах, выраженность застоя в

легких и периферических отеков, а также уровень мочевины, креатинина, калия и натрия в крови следует оценивать как минимум ежедневно.

Катетеризация легочной артерии может рассматриваться: 1) при ОСН, устойчивой к медикаментозному лечению; 2) при ОСН со стойкой артериальной гипотонией; 3) при ОСН с неясным давлением заполнения ЛЖ; 4) при планируемом кардиохирургическом лечении. Основная цель катетеризации легочной артерии — оценка адекватности давления заполнения левого желудочка (выявление гиповолемии для коррекции дозы диуретиков и вазодилататоров; оценка необходимости использования и

**Таблица 14.** Наиболее распространенные клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Впервые возникшая ОСН	Обычно имеется явный провоцирующий фактор и нет существенной задержки жидкости	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора; осторожное применение диуретиков, чтобы не вызвать гиповолемию
Декомпенсация ХСН	Во многих случаях сопровождается выраженной задержкой жидкости или имеется явный провоцирующий фактор; ФВ ЛЖ может быть снижена или сохранена	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора (диуретики при задержке жидкости, вазодилататоры при высоком АД и др.); оптимизация лечения ХСН (с учетом ФВ ЛЖ)
Повышенное систолическое АД (> 160 мм рт. ст.)	В основном застой в легких с признаками задержки жидкости или без них; у многих больных сохраненная ФВ ЛЖ	Основная цель: снижение АД и устранение задержки жидкости.  Основные способы: вазодилататоры; в/в фуросемид
Выраженный застой/отек легких	Тяжелый респираторный дистресс с влажными хрипами над легкими и насыщением крови кислородом < 90% при дыхании комнатным воздухом до начала лечения.  ФВ ЛЖ может быть сниженной или сохраненной	Основная цель: снижение давления в капиллярах легких.  Основные способы: положение сидя (если нет артериальной гипотонии); поддержка дыхания (обычно не инвазивная, с созданием сопротивления выдоху); в/в морфин (особенно при удушье, возбуждении); вазодилататоры (если АД нормальное или высокое); в/в фуросемид при признаках задержки жидкости; негликозидные кардиотонические средства при гипотонии и гипоперфузии у больных с низкой ФВ ЛЖ
Гипертензивная ОСН	Острый застой в легких/отек легких на фоне необычно высокого АД у больных с относительно сохранной сократительной функцией ЛЖ; выраженной задержки жидкости обычно нет	Основная цель: скорейшее снижение АД.  Основные способы: преимущественно вазодилататоры; осторожность при выборе дозы фуросемида
Молниеносный отек легких	Внезапное начало; часто осложняет гипертонический криз; хорошо отвечает на вазодилататоры и диуретики	Основная цель: скорейшее снижение АД и устранение задержки жидкости.  Основные способы: в/в вазодилататоры; в/в фуросемид; поддержка дыхания (обычно неинвазивная, с созданием сопротивления выдоху); в/в морфин

Нормальное или умеренно повышенное АД	Симптомы обычно нарастают постепенно, параллельно с задержкой жидкости; преобладает застой в большом круге кровообращения; возможна дисфункция органов, характерная для ХСН	Основная цель: устранение задержки жидкости. Основные способы: в/в фуросемид; при необходимости — вазодилататоры
Низкое систолическое АД (< 90 мм рт. ст.)	В большинстве случаев низкий сердечный выброс и сниженная функция почек	Основная цель: поддержание достаточного сердечного выброса.
Кардиогенный шок	Низкое АД с гипоперфузией тканей, сохраняющиеся после коррекции преднагрузки (ликвидации гиповолемии) и серьезных аритмий; может протекать с застоем в легких и без него	Основные способы: в/в введение жидкости (в отсутствие застоя в легких); устранение выраженных аритмий; негликозидные кардиотонические средства у больных с низкой ФВ ЛЖ (левосимендан); при невозможности обеспечить систолическое АД > 100 мм рт. ст. и при сохранении гипоперфузии рассмотреть целесообразность введения вазопрессорных средств, применения механических способов поддержки кровообращения; поддержки дыхания
Изолированная правожелудочковая недостаточность	Признаки застоя в большом круге кровообращения в сочетании с отсутствием застоя в легких; может сопровождаться синдромом низкого сердечного выброса	Основная цель: коррекция причины правожелудочковой недостаточности. Основные способы: реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме, тромболитическая терапия при ТЭЛА с шоком; избегать снижения преднагрузки для правого желудочка (вазодилататоры, диуретики в избыточных дозах); избегать в/в введения жидкости (кроме случаев инфаркта миокарда правого желудочка); поддерживать синхронное сокращение предсердий и желудочков; при необходимости — негликозидные кардиотонические и/или вазопрессорные средства; поддержка дыхания
ОСН при остром коронарном синдроме	Любые формы ОСН у больного с острым коронарным синдромом	Основная цель: скорейшее восстановление адекватного коронарного кровотока, устранение ишемии миокарда. Основные способы: реваскуляризация миокарда, тромболитическая терапия (при показаниях); в/в нитраты; бета-адреноблокаторы (если нет противопоказаний); в/в морфин (при болевом синдроме); коррекция проявлений ОСН
ОСН с высоким сердечным выбросом	Обычно застой в легких у больных с выраженной тахикардией	Устранение тахикардии (включая воздействие на ее причину, если это возможно)

АД — артериальное давление; ОСН — острая сердечная недостаточность; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

подбор дозы кардиотонических препаратов). Установка внутриартериального катетера может рассматриваться при рефрактерной ОСН с выраженной артериальной гипотонией, а также при необходимости частого определения газов крови.

В большинстве случаев оправдана катетеризация центральной вены, позволяющая в том числе регулярно оценивать ЦВД.

Основные способы медикаментозного лечения ОСН представлены в табл. 15.

В настоящее время опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования серелаксина у пациентов с ОСН. Серелаксин назначался в дозе 30 мкг/кг/сут в виде непрерывной в/в инфузии на срок до 48 ч в дополнение к стандартной терапии ОСН. Добавление

Таблица 15. Медикаментозное лечение ОСН

Препарат	Особенности применения
<b>Наркотические анальгетики</b>	Показаны при болевом синдроме, удушье, возбуждении. Доза подбирается индивидуально; препараты должны вводиться малыми болюсами в достаточно большом разведении. Возможны угнетение дыхания, рвота, артериальная гипотония (обычно у больных с гиповолемией)
Морфин	Доза составляет 2,5–5 мг в/в, при необходимости введение повторяют каждые 5–25 мин до достижения эффекта или до появления неприемлемых побочных реакций. Препарат обладает венодилатирующим и антиадренергическим действием
<b>Вазодилататоры</b>	Используются для снижения АД, уменьшения давления в капиллярах легких, уменьшения выраженности клапанной регургитации. Доза подбирается индивидуально с учетом терапевтического эффекта (уменьшение симптомов, степень снижения среднего или систолического АД). Противопоказаны при выраженной артериальной гипотонии (систолическое АД < 110 мм рт. ст.). При выраженном митральном, аортальном или субаортальном стенозе должны применяться с осторожностью
Нитроглицерин	Вводят с помощью в/в инфузии; начальная доза – 10–20 мкг/мин, при необходимости дозу удваивают каждые 10 мин вплоть до 200 мкг/мин. В ожидании возможности начать в/в инфузии препарат можно назначить в виде быстродействующих таблеток или спрея внутрь каждые 5–15 мин
Изосорбида динитрат	Вводят с помощью в/в инфузии; начальная доза – 1 мг/ч, при необходимости дозу постепенно увеличивают вплоть до 10 мг/ч
Нитропруссид натрия	Вводят с помощью в/в инфузии; начальная доза – 0,3 мкг/кг/мин, при необходимости дозу постепенно увеличивают вплоть до 5 мкг/кг/мин. При остром инфаркте миокарда должен применяться с осторожностью
<b>Мочегонные</b>	Показаны при признаках задержки жидкости. При выраженном отеочном синдроме и недостаточном ответе на первую дозу (выделение менее 100 мл мочи в ближайшие 1–2 ч) может потребоваться более высокая доза диуретика, а также сочетание петлевого и тиазидного диуретиков (по крайней мере в течение нескольких дней). Необходим контроль за уровнем калия в крови, функцией почек и наличием гиповолемии
Фуросемид	В ранние сроки ОКС вводится в/в болюсами; обычная начальная доза – 20–40 мг (при задержке жидкости может быть выше). Необходимость повторного введения и доза определяются ответом на уже введенный препарат. При необходимости введения высоких доз может быть предпочтительна в/в инфузия со скоростью 5–40 мг/ч. При использовании в дозе > 1 мг/кг есть риск рефлекторной вазоконстрикции; при декомпенсации de novo следует использовать низкие начальные дозы. При артериальной гипотонии, выраженной гипонатриемии и ацидозе ответ на лечение ниже. Комбинация с нитратами, добутамином или допамином эффективнее и безопаснее, чем увеличение дозы диуретика. Увеличение дозы в 2,5 раза при декомпенсации ХСН у больных с выраженной задержкой жидкости позволяет несколько быстрее добиться уменьшения симптомов ценой временного ухудшения функции почек
Другие мочегонные	Особенности применения описаны в разделе по лечению ХСН
<b>Бета-адреноблокаторы</b>	ОСН – относительное противопоказание к использованию β-адреноблокаторов. Они могут понадобиться для устранения ишемии миокарда, снижения АД, уменьшения тахикардии, при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях. Доза должна подбираться индивидуально и с крайней осторожностью. Одно из условий безопасного применения β-адреноблокаторов при ОСН – сохраненная ФВ ЛЖ. При декомпенсации ХСН у больных со сниженной ФВ ЛЖ, регулярно получавших β-адреноблокаторы, желателно не отменять эти препараты, если нет признаков низкого сердечного выброса. В отдельных случаях возможно временное снижение или пропуск доз. Если имеется ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или инфаркт миокарда со сниженной ФВ ЛЖ и больной ранее не получал β-адреноблокаторы или они были отменены во время лечения ОСН, после стабилизации состояния и в отсутствие ограничений со стороны АД и ЧСС следует как можно быстрее начать титрование дозы так, как это описано при лечении ХСН

Метопролол	Вводится в/в медленно в дозе 2,5–5 мг под контролем ЭКГ, АД и аускультативной картины в легких; при необходимости и при хорошей переносимости возможно повторное введение
Эсмолол	Вводят в дозе 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем со скоростью 0,05 мг/кг/мин; при недостаточном эффекте скорость инфузии увеличивают на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин. Если необходим более быстрый эффект, перед вторым и третьим увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг
<b>Ингибиторы АПФ</b>	Из-за недостаточной изученности рекомендации по применению ингибиторов АПФ в ранние сроки лечения ОСН отсутствуют; у регулярно получавших эти препараты до госпитализации желательно продолжать лечение. В случаях, когда имеется ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или инфаркт миокарда со сниженной ФВ ЛЖ и больной ранее не получал ингибиторов АПФ или они были отменены во время лечения ОСН, после стабилизации состояния и в отсутствие ограничений со стороны АД и функции почек следует как можно быстрее начать титрование дозы так, как это описано при лечении ХСН
<b>Блокаторы рецепторов альдостерона</b>	Из-за недостаточной изученности рекомендации по применению этих препаратов в ранние сроки лечения ОСН отсутствуют. После стабилизации состояния и в отсутствие ограничений со стороны функции почек и уровня калия в крови эти препараты показаны в добавление к $\beta$ -адреноблокаторам и ингибиторам АПФ у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (спиронолактон, эплеренон) или инфарктом миокарда со сниженной ФВ ЛЖ (эплеренон)
<b>Негликозидные кардиотонические и вазопрессорные лекарственные средства</b>	Негликозидные кардиотонические лекарственные средства могут использоваться для поддержания сердечного выброса у больных с низкой ФВ ЛЖ и артериальной гипотонией (систолическое АД < 85 мм рт. ст.) и/или гипоперфузией, не связанной с гиповолемией. Инфузия левосимендана возможна при недостаточной эффективности стандартного лечения у больных с выраженным застоем в легких (отеком легких). Вазопрессорные лекарственные средства применяют, когда у больных с адекватным наполнением камер сердца не удается добиться достаточной перфузии тканей (при угрожающей жизни артериальной гипотонии), а также в составе реанимационных мероприятий (эпинефрин). При применении этих лекарственных средств необходимо мониторинговое ЭКГ для своевременного выявления аритмий и ишемии миокарда
Добутамин	Кардиотоническое лекарственное средство; вводят в виде в/в инфузии со скоростью 2–20 мкг/кг/мин
Допамин	Кардиотоническое и вазопрессорное средство. Эффект зависит от дозы: при в/в инфузии в дозе < 3 мкг/кг/мин – расширение сосудов почек, в дозе 3–5 мкг/кг/мин – кардиотоническое действие, в дозе 5–20 мкг/кг/мин – кардиотоническое и вазопрессорное действие. Из-за возможности артериальной гипоксемии необходимо мониторировать насыщение артериальной крови кислородом и при необходимости использовать оксигенотерапию
Левосимендан	Кардиотоническое средство со свойствами венозного дилататора; возможен в/в болюс 12 мкг/кг в течение 10 мин (если нет артериальной гипотонии). В виде в/в инфузии вводят в начальной дозе 0,1 мкг/кг/мин, при необходимости дозу уменьшают до 0,05 мкг/кг/мин или увеличивают до 0,2 мкг/кг/мин
Норэпинефрин	Вазопрессорное лекарственное средство; вводят в виде в/в инфузии со скоростью 0,2–1,0 мкг/кг/мин
Эпинефрин	Вазопрессорное лекарственное средство; вводят в виде в/в инфузии со скоростью 0,05–0,5 мкг/кг/мин; при сердечно-легочной реанимации – в/в болюсы по 1 мг каждые 3–5 мин
<b>Антиаритмические средства</b>	Среди антиаритмических средств при ОСН может использоваться только амиодарон (в том числе в качестве средства уменьшения ЧСС при сохраняющихся суправентрикулярных тахикардиях). Для уменьшения ЧСС при фибрилляции/трепетании предсердий (особенно у больных с низкой ФВ ЛЖ, при артериальной гипотонии, когда нет возможности использовать достаточные дозы $\beta$ -адреноблокаторов) могут применяться невысокие дозы дигоксина (по 0,125–0,25 мг в/в до 2 раз в сутки)

АД — артериальное давление; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; ОСН — острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма.

серелаксина к стандартной терапии ОСН привело к достоверному снижению симптомов сердечной недостаточности через 6 ч от начала лечения и уменьшению дозировки вводимых в/в диуретиков, что, в свою очередь, привело к достоверному снижению риска прогрессирования сердечной недостаточности в течение 14 сут. Кроме того, добавление серелаксина к стандартной терапии ОСН сопровождалось достоверным снижением относительного риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 37% ( $P = 0,028$ ).

Основные способы немедикаментозного лечения ОСН следующие.

1. Различные способы поддержки дыхания (оксигенотерапия через маску или носовые катетеры) показаны только при наличии артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом  $< 90\%$ ); неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких через маску — создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) или двухуровневая дыхательная поддержка (Bi-PAP) — может применяться при выраженном застое в легких (отеке легких) у больных с тяжелой одышкой, находящихся в сознании и не отвечающих на медикаментозное лечение; интубация трахеи и механическая искусственная вентиляция легких показаны при выраженной или не корригируемой другими методами гипоксемии, гиперкапнии, ацидозе, необходимости снизить работу дыхания, выраженном угнетении сознания, угрозе аспирации, необходимости частой санации трахеобронхиального дерева. Цель поддержки дыхания — обеспечивать насыщение артериальной крови кислородом  $> 95\%$  (при ХОБЛ —  $> 90\%$ ). На фоне искусственной вентиляции легких возможно снижение АД, поэтому при систолическом АД  $< 85$  мм рт. ст. неинвазивную вспомогательную вентиляцию легких в большинстве случаев использовать не следует.
2. При соответствующих показаниях могут применяться механические способы поддержки кровообращения: внутриаортальная баллонная контрпульсация, миниинвазивные насосы, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), а также различные механические средства обхода левого желудочка. Как правило, их краткосрочное использование оправдано при сохраняющейся гипоперфузии на фоне инотропной поддержки у больных с потенциально обратимой причиной ОСН, у больных, ожидающих хирургических вмешательств, способных устранить причину возникновения ОСН, а также при быстром утяжелении ОСН в ожидании принятия решения о дальнейшей тактике ведения, когда еще не выполнены необходимые диагностические процедуры и не закончена оценка клинического состояния. Выбор конкретной методики должен определять-

ся ее доступностью и особенностями конкретного больного.

3. При наличии острого коронарного синдрома (неустойчивая стенокардия, инфаркт миокарда) необходима скорейшая коронарная ангиография с выбором способа реваскуляризации миокарда — чрескожное коронарное вмешательство или операция коронарного шунтирования. ОСН (в особенности кардиогенный шок) — показание к наиболее полной реваскуляризации миокарда у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.
4. Если причиной или существенным отягчающим фактором возникновения ОСН служат потенциально устранимые аритмии, способом выбора является электроимпульсная терапия или электрическая кардиостимуляция (в зависимости от типа имеющихся нарушений).
5. В зависимости от нарушений, лежащих в основе ОСН, в ряде случаев может потребоваться хирургическая коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики, катетерная абляция рецидивирующих клинически значимых аритмий, имплантация постоянного кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, ультрафильтрация (при задержке жидкости, не отвечающей на диуретики), диализ (при тяжелой почечной недостаточности), а также трансплантация сердца (при его тяжелой некорригируемой патологии). Принятие решения о применении этих методик и срочности вмешательства должно осуществляться совместно со специалистом соответствующего профиля.

Выписка больных с ОСН возможна не ранее, чем будет устранен эпизод ОСН, исчезнут признаки задержки жидкости и будет подобрана доза диуретиков (стабильная на протяжении как минимум 48 ч). Дальнейшее лечение ХСН и других предрасполагающих заболеваний должно осуществляться в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

## Глава 15. Вспомогательное кровообращение

Вспомогательное кровообращение необходимо при тяжелом нарушении гемодинамики, когда прогноз без трансплантации сердца крайне неблагоприятный. Вспомогательное кровообращение позволяет поддержать жизнь больного в ожидании трансплантации.

К вспомогательному кровообращению относят внутриаортальную баллонную контрпульсацию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, желудочковые и двухжелудочковые постоянные или пульсирующие насосы (искусственные желудочки), искусственное сердце.

Выбор того или иного метода определяется предполагаемой продолжительностью использования, обратимостью причины кардиогенного шока, необходимостью поддержания функции только левого желудочка или обоих желудочков, а также телосложением больного.

К вспомогательному кровообращению обычно прибегают, когда, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение, гемодинамика остается нестабильной. Чаще всего это больные, которым нужна трансплантация сердца.

Показания к вспомогательному кровообращению:

- систолическое АД менее 75—80 мм рт. ст.;
- сердечный индекс менее 1,5—1,8 л/мин/м<sup>2</sup>;
- насыщение кислородом смешанной венозной крови (SvO<sub>2</sub>) менее 50%.

Вспомогательное кровообращение может использоваться краткосрочно при кардиогенном шоке в следующих ситуациях:

- после операций на сердце;
- при инфаркте миокарда;
- при фульминантном миокардите;
- при остановке кровообращения во время кардиохирургических вмешательств (выживаемость в этом случае мала).

Если ожидается, что насосная функция сердца вскоре восстановится, лучше всего выбрать наименее сложный и травматичный метод вспомогательного кровообращения. Для больных с площадью поверхности тела менее 1,3 м<sup>2</sup> годятся только внешние устройства с центробежными насосами. Если восстановления насосной функции сердца не ожидается, приходится использовать имплантируемые длительно работающие устройства.

### **Экстракорпоральная мембранная оксигенация**

*Экстракорпоральная мембранная оксигенация* — метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь отсасывается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого газа на кислород. Кровь забирают из бедренной вены, а возвращают ее в бедренную артерию. При экстракорпоральной мембранной оксигенации необходима системная антикоагулянтная терапия; кроме того, могут значительно повреждаться компоненты крови. Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности и обеспечить разгрузку правого желудочка.

### **Катетерный насос Неторипт**

Катетерный насос Неторипт можно использовать лишь в течение нескольких дней. Как и баллон для внутриаортальной баллонной контрпульсации, насос Неторипт вводят через катетер в бедренной артерии. Однако в отличие от внутриаортальной

баллонной контрпульсации, которая лишь частично облегчает работу левого желудочка, катетерный насос полностью берет ее на себя. Катетер проводят через аортальный клапан в левый желудочек. В катетере диаметром 14F, 21F или 24F содержится постоянный насос, производительность которого достигает 3,5—5,7 л/мин.

Необходимы антикоагулянтная терапия, постоянное наблюдение и постельный режим. Кроме того, катетерный насос не разгружает правый желудочек, его нельзя использовать при поражении аорты и аортального клапана. Самые частые осложнения — гемолиз и желудочковые аритмии, вызванные контактом катетера с миокардом.

### **Центробежные насосы**

Центробежные насосы используются экстракорпорально. Их обычно применяют для поддержки обоих желудочков у больных с площадью поверхности тела менее 1,3 м<sup>2</sup>. Обычно центробежные насосы сочетают с экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Поток в этих насосах непulsирующий, он образуется за счет вращения рабочих колес в виде крыльчатки или воронки.

Кровь забирают из правого предсердия и возвращают в аорту. Катетеры вводятся через стернотомический доступ, обычно зашивается лишь кожа. За работой устройства нужно постоянно наблюдать; долгосрочное его использование невозможно. Необходима гепаринотерапия.

### **Пulsирующие насосы**

Пulsирующие насосы — это экстракорпоральные асинхронные насосы, которые обычно используют в качестве искусственного правого, левого или обоих желудочков. Насос соединяется с кровеносной системой двумя катетерами — предсердным и артериальным. Предсердный катетер помещают в правое или левое предсердие, артериальный — в аорту. Преимущество этих насосов перед центробежными состоит в том, что катетеры можно проводить под ребрами, закрыв стернотомическое отверстие.

Насос состоит из верхней и нижней камер. Верхняя камера наполняется пассивно непрерывным потоком крови из предсердия. Нижняя камера имеет два трехстворчатых полиуретановых клапана (входной и выходной). Ударный объем насоса — 70—89 мл. Насос работает на пневматическом приводе с использованием атмосферного воздуха и обеспечивает pulsирующий поток до 4—5 л/мин. Для профилактики тромбоэмболии рекомендуется использовать гепарин (активированное время свертывания должно составлять 180 с), варфарин.

К недостаткам pulsирующих насосов относятся невозможность их амбулаторного использования и низкая скорость потока по сравнению с имплантируемыми устройствами. После 5—7 сут, если уйти от вспомогательного кровообращения невозможно,

пульсирующий насос отключают и имплантируют одно из устройств для длительного вспомогательного кровообращения.

### Имплантируемые насосы

К имплантируемым насосам для длительного применения относятся Новакор (Novacor) и Хартмейт (HeartMate). Новакор имплантируется в брюшную стенку. Кровь забирают катетером через верхушку левого желудочка и возвращают в восходящую аорту. С помощью магнитов камера насоса сдавливается между двумя пластинами и выбрасывает кровь в аорту. Систола насоса совпадает с концом систолы желудочков. Максимальный ударный объем — 70 мл, производительность — 10 л/мин. Блок питания и блок управления подключаются отдельно через кабель, выходящий через правую брюшную стенку. У 10% больных происходят *тромбоэмболии*; после имплантации устройства необходима терапия гепарином или варфарином.

Хартмейт — имплантируемый насос, работающий на электрическом или пневматическом приводе. Взятие и возврат крови осуществляют примерно так же, как у Новакора. Ударный объем может достигать 85 мл, а производительность — 11 л/мин. Внутренние поверхности этого насоса устроены так, что они могут выстлаться неоинтимой, это снижает риск тромбоэмболии. Теоретически насосы Хартмейт позволяют обходиться без антитромботической терапии, однако в большинстве случаев назначают антиагреганты.

К осевым насосам относится Джарвик 2000 (Jarvik 2000). Осевые насосы дают непрерывный неппульсирующий поток. Джарвик 2000 — это небольшой насос с лопастным рабочим колесом, совершающим 10 000—20 000 оборотов в минуту. Кровь вступает в непосредственный контакт с подшипниками рабочего колеса. Эти насосы очень малы, Джарвик 2000 помещается в желудочек, что позволяет обойтись без венозной канюли. Внутрижелудочковое расположение насоса позволяет избежать таких осложнений, как перекручивание и тромбоз канюли, зарастание ее соединительной тканью, а также обструкция стенкой левого желудочка или межжелудочковой перегородкой. Возврат крови осуществляется через нисходящую аорту. Небольшие размеры насоса позволяют имплантировать его через левый торакотомический доступ без искусственного кровообращения. Осевой насос действительно можно назвать искусственным левым желудочком, поскольку он берет на себя часть его функции. Оптимальная скорость работы насоса — 9000—10 000 оборотов в минуту. При этом левый желудочек продолжает выбрасывать кровь в аорту через аортальный клапан, что придает системному кровотоку пульсирующий характер. Производительность насоса может достигать 6 л/мин. Главный недостаток — слабый кровоток в восходящей аорте, что может приводить к

тромбозам и тромбоэмболиям. О первом опыте применения насоса Джарвик 2000 сообщили Frazier с соавт.: сердечный индекс возрастал на 43%, ДЗЛА снижалось на 52%, 80% больных переходили из IV функционального класса в I. О тромбозах насоса не сообщалось.

### Относительные противопоказания

1. Не поддающийся лечению сепсис.
2. Аортальная недостаточность (может привести к попаданию крови из артериальной канюли обратно в левый желудочек).
3. Механические протезы клапанов иногда приходится заменять на биопротезы, поскольку это позволяет избежать антикоагулянтной терапии перед имплантацией устройства.
4. При повышенной свертываемости крови могут возникнуть сложности с имплантацией устройств, не требующих постоянной антикоагулянтной терапии.
5. Аневризма и расслаивание аорты (затрудняют помещение канюли в восходящей аорте).
6. Геморрагические диатезы.
7. Открытое овальное окно и дефекты межпредсердной перегородки перед имплантацией насосов закрывают для профилактики сброса крови справа налево и парадоксальной эмболии, поскольку давление в левых отделах сердца после имплантации снижается.

На неблагоприятный прогноз после имплантации искусственного левого желудочка указывают следующие факторы:

- диурез менее 30 мл/ч;
- ЦВД более 16 мм рт. ст.;
- необходимость в ИВЛ;
- протромбиновое время более 16 с;
- необходимость повторной имплантации.

### Осложнения

При длительном искусственном кровообращении возрастает периоперационная кровопотеря; при этом усиливается фибринолиз и развивается тромбоцитопения потребления. Кровопотеря способствует правожелудочковой недостаточности и повышает риск того, что потребуются имплантация искусственного правого желудочка. При длительных вмешательствах для уменьшения кровопотери используют аprotинин. Это бычий ингибитор протеаз, действующий на плазмин, калликреин и другие протеазы свертывающей системы. Аprotинин подавляет фибринолиз и уменьшает кровотечение. Показано, что он уменьшает потребность в послеоперационном дренировании торакотомической раны, переливании крови и имплантации искусственного правого желудочка. Переливание крови может стать причиной инфекции и аллоиммунизации к анти-

генам HLA. Последняя повышает риск сверхострого отторжения после трансплантации сердца. Имплантация искусственного левого желудочка из-за частой необходимости в переливании крови повышает риск сверхострого отторжения с 4 до 25%. Чтобы свести вероятность отторжения к минимуму, следует использовать препараты крови с малым содержанием лейкоцитов.

**Аритмии.** После имплантации устройств для вспомогательного кровообращения часто отмечаются тяжелые аритмии. Это обусловлено ишемией, дилатацией камер сердца, использованием инотропных средств и повреждением левого желудочка в месте имплантации.

**Инфекции.** Необходима антимикробная профилактика. Обычно в течение 3 сут после операции дают ванкомицин, азтреонам и флуконазол. Если грибковая инфекция доказана, необходим полный, 10-дневный, курс флуконазола. В поздние сроки инфекция развивается у 25—45% больных, вследствие чего у 20% больных трансплантация сердца на время становится невозможной. Самая тяжелая инфекция — эндокардит искусственного желудочка;

смертность при нем достигает 50%, а искусственный желудочек приходится удалять или заменять.

**Тромбоземболии.** Даже на фоне полноценной антикоагулянтной терапии часто происходят тромбоземболии. Риск эмболического инсульта при имплантации устройства Торатек (Thoratec) составляет 22% в год, Новакор — 10%, а Хартмейт — 3—5%.

В исследовании REMATCH клапанный искусственный желудочек сердца с электрическим приводом сравнивали с медикаментозным лечением. Общая смертность после имплантации искусственного желудочка снижалась на 48%. За 2 года неполадки в работе искусственного желудочка возникли у 35% больных, у 15% устройство пришлось заменять. Значимых различий в качестве жизни между двумя группами не отмечалось, а выживаемость после имплантации постоянного искусственного желудочка все равно оставалась намного ниже, чем после трансплантации сердца.

Кратковременное вспомогательное кровообращение позволяет выиграть время, необходимое для оценки обратимости органной недостаточности и для полного обследования с целью определить, показана ли трансплантация сердца. Если большая отвечает критериям, перечисленным в табл. 16, его переводят на искусственный левый желудочек и, если органная недостаточность разрешается, ожидают трансплантации сердца. До трансплантации сердца доживают примерно 70—80% больных после имплантации искусственного левого желудочка, тогда как при инфузии инотропных средств с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее — лишь 36%. Из этих больных примерно 80% после трансплантации сердца выписываются домой.

**Таблица 16.** Показания к имплантации искусственного ЛЖ

Возраст, позволяющий надеяться на удачную трансплантацию сердца (обычно до 70 лет)
Размеры больного (площадь поверхности тела), позволяющие имплантировать искусственный желудочек
Возможность трансплантации сердца
Неминуемая смерть без искусственного желудочка (нестабильная гемодинамика несмотря на инфузию инотропных средств с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее) в ожидании донорского сердца
Гемодинамические показатели: <ul style="list-style-type: none"> <li>• сердечный индекс &lt; 1,8 л/мин/м<sup>2</sup></li> <li>• систолическое АД &lt; 90 мм рт. ст.</li> </ul>
ДЗЛА > 20 мм рт. ст. несмотря на медикаментозное лечение
Психическая адекватность больного и наличие психологической и социальной поддержки, необходимой для трансплантации сердца и длительной имплантации искусственного левого желудочка
Информированное согласие больного или членов его семьи
Отсутствие необратимой легочной гипертензии (легочное сосудистое сопротивление > 6 ед. Вуда)
Отсутствие необратимой почечной и печеночной недостаточности (вспомогательное кровообращение не позволяет их устранить)

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии.

## Глава 16. Амбулаторное наблюдение и реабилитация больных с ХСН

После выписки с больным ХСН следует наладить регулярный контакт и обеспечить ему беспрепятственный доступ к учреждениям здравоохранения и медицинской помощи. Показано, что наблюдение за больными даже с помощью простых телефонных контактов способствует своевременному выявлению декомпенсации, что позволяет скорректировать лечение до того, как возникнет необходимость в госпитализации. Этому же способствует и организация ухода за больным под контролем медицинской сестры. Большие перспективы связывают с мониторингом состояния больных на расстоянии (телемониторингом), позволяющим следить за физиологическими показателями (ЧСС, ритмом сердца, АД, содержанием воды в организме и др.).

Необходимо тщательно следить за симптомами и массой тела, особенно при тяжелой ХСН, для которой характерны частые госпитализации. Важно

помнить, что многие больные не замечают незначительных изменений в своем состоянии — эти изменения можно выявить лишь посредством расспроса родственников. Большое значение имеет ознакомление больных и их родственников с основными аспектами течения ХСН и способами ее лечения, разработка поведенческих стратегий с учетом тяжести заболевания, обучение больных навыкам слежения за симптомами заболевания и своевременного распознавания начинающейся декомпенсации. Следует объяснить необходимость в ежедневном взвешивании, что позволяет больным самостоятельно корректировать дозу диуретиков. Необходимо сделать все возможное для того, чтобы повысить приверженность больного лечению. Для этого больной должен четко понимать основные показания к терапии, принципы дозирования и ожидаемые эффекты лекарственных средств. Большое значение в успешном лечении ХСН имеет осознание больным важности модификации факторов риска (отказ от курения, контроль АД при артериальной гипертонии, контроль уровня глюкозы крови при сахарном диабете, поддержание нормальной массы тела), соблюдения рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости) и физической активности (поддержание умеренной физической активности, регулярное выполнение физических упражнений).

Для оптимальной организации медицинской помощи к ведению больных с ХСН необходимо привлекать специалистов из других областей медицины. Считается, что в большинстве случаев неосложненной ХСН вполне достаточно наблюдения под контролем врачей общей практики при условии, что последние обладают соответствующими знаниями и опытом в ведении таких больных. Однако если у больного, несмотря на стандартную терапию по поводу ХСН, сохраняются те или иные симптомы, к ведению следует подключать врача-кардиолога. В любом случае на сегодняшний день наиболее эффективной представляется схема ведения ХСН, основанная на тесном взаимодействии врача общей практики и врача-кардиолога.

### **Паллиативное лечение**

Паллиативную помощь следует оказывать больным с терминальной стадией ХСН, у которых, несмотря на оптимальную терапию, сохраняются симптомы болезни. Краткосрочный прогноз у таких больных крайне неутешителен. Прогнозировать течение заболевания у конкретного больного бывает сложно; это затрудняет выбор оптимального срока для начала паллиативной терапии. Поскольку для оказания такого лечения требуются достаточно специфичные навыки, к лечению больных с терминальной ХСН привлекают специалистов по паллиативной помощи.

Паллиативные меры должны быть направлены на улучшение качества жизни, уменьшение симптомов, раннее выявление и лечение эпизодов декомпенсации и создание условий по поддержанию должного физического, психологического, социального и духовного состояния больного. Однако в первую очередь этот вид помощи должен быть направлен на уменьшение психологических симптомов с помощью опиатов и бензодиазепинов. Считается, что у больных с терминальной ХСН опиаты не препятствуют назначению инотропных препаратов и диуретиков. На этом этапе болезни целесообразно обсудить возможность отказа больного от традиционного лечения, а также деактивацию кардиовертера-дефибрилятора, что позволяет избежать нежелательных и неприятных электрических разрядов, если пациент и другие лица, занимающиеся уходом за больным, согласны, что в данном случае наиболее уместна симптоматическая терапия. Некоторые больные на этом этапе могут предпочесть пребывание в хосписе. Вопросы, связанные с прогрессированием заболевания, обычно болезненно воспринимаются больным и его родственниками, поэтому их следует обсуждать крайне деликатно.

### **Рабочая группа по написанию рекомендаций**

Терещенко С. Н. (руководитель), Жиров И. В., Зайцев Д. А., Мареев Ю. В., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Овчинников А. Г., Осмоловская Ю. Ф., Партигулов С. А., Саидова М. А., Самко А. Н., Скворцов А. А., Стукалова О. В., Шария М. А., Явелов И. С.

С требованиями к рукописям, представленным в журнале «Неотложная кардиология Emergency cardiology», вы можете ознакомиться в предыдущих номерах и на сайте журнала <http://www.acutecardioj.ru>