

Сучасні погляди на особливості застосування вазодилататорів для лікування хворих з гострою декомпенсацією серцевої недостатності



А. Б. Безродний

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Гостра декомпенсація серцевої недостатності (ГДСН) суттєво погіршує найближчий та віддалений прогноз у хворих із хронічною серцевою недостатністю, асоціюється зі значним погіршенням якості життя та витратами на стаціонарне й амбулаторне лікування. До найважливіших патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування ГДСН належить генералізована вазоконстрикція, а також взаємодія між прогресивним зниженням серцевої діяльності та гострим підвищенням системного судинного опору, тобто так звана невідповідність післявантаження. Це призводить до зниження серцевого викиду і збільшення тиску наповнення лівого шлуночка. Збільшення тиску наповнення лівого шлуночка, своєю чергою, зумовлює різке збільшення венозної легеневої гіпертензії і, отже, підвищення тиску в легневих капілярах, що викликає ексудацію рідини із судин в інтерстицій легень і альвеоли, застій у легенях і задуху. Основні патогенетично обґрунтовані напрямки лікування ГДСН — застосування петльових діуретиків та вазодилататорів. Проте останні часто використовують недостатньо широко. Незважаючи на тривалу історію застосування вазодилататорів, фундаментальна доказова база щодо їх профілю безпеки при ГДСН залишається обмеженою. Дані про використання вазодилататорів у чинних стандартах лікування базуються насамперед на експертній думці, а не на результатах великомасштабних клінічних випробувань. У статті коротко розглянуто найважливіші дані про досвід застосування вазодилататорів при ГДСН на основі результатів найбільших багаточентрових досліджень, проведених у цій сфері.

Ключові слова: серцева недостатність, гостра декомпенсація серцевої недостатності, лівошлуночкова серцева недостатність, вазодилатори, діуретики.

Серцева недостатність (СН) належить до основних причин захворюваності та смертності в популяції, що зумовлює погіршення якості життя хворих та значне зростання затрат на їх стаціонарне лікування [16, 21]. Гостра декомпенсація СН (ГДСН) залишається найважливішою клінічною проблемою, оскільки стає причиною високої (5—15%) госпітальної летальності, смерті протягом 1,5—2 міс після виписування в 10—15% випадків та повторної госпіталізації протягом 1,5—2 міс більш ніж у 33% пацієнтів [15, 16, 21, 22].

Необхідно зазначити, що ГДСН — це не самостійне захворювання чи синдром, а стан, спричинений взаємодією багатьох факторів, що можуть поступово або раптово порушити баланс гемодинаміки пацієнта з хронічною СН (ХСН). Найголовнішу причину дестабілізації ХСН можна визначити не завжди, проте дані останніх досліджень свідчать, що найчастіше це нові ішемічні події, порушення серцевого ритму (зокрема пароксизмальна фібриляція передсердь), а також недостатньо якісний контроль пацієнтами артеріального тиску та гіпертензивні кризи. Крім того, до важливих дестабілізаційних чинників належать відсутність комплаєнсу до медикаментозної терапії, недотримання дієтичних правил та зміни способу життя [2, 11, 22].

Генералізовану вазоконстрикцію вважають одним із найважливіших патофізіологічних меха-

Стаття надійшла до редакції 30 листопада 2015 р.

Безродний Андрій Борисович, к. мед. н., доцент
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-24

© А. Б. Безродний, 2015

нізмів розвитку і прогресування ГДСН [6, 21]. Ще один значущий чинник — взаємодія між прогресивним зниженням серцевої діяльності та гострим підвищенням системного судинного опору, тобто так звана невідповідність післянавантаження. Це призводить до зменшення серцевого викиду і зростання тиску наповнення лівого шлуночка, яке, своєю чергою, спричиняє різке збільшення венозної легеневої гіпертензії і, отже, підвищення тиску в легеневих капілярах, що викликає ексудацію рідини із судин до інтерстицію легень і альвеол, застій у легенях і задуху [3, 4, 6]. У подальшому запускається взаємодія ще кількох додаткових чинників, які можуть сприяти прогресуванню симптомів і зумовлюють несприятливий прогноз у пацієнтів з ГДСН [3, 6, 25]. Разом із прогресуванням легеневого застою знижується сатурація крові киснем, розвивається системна гіпоксія, яка перешкоджає постачанню кисню до міокарда, сприяє його ішемії і можливому пошкодженню [6, 14]. Останнє становить особливу небезпеку у випадку супутньої ішемічної хвороби серця, яка часто супроводжується патологічною вазоконстрикцією коронарних артерій, через нейрогормональну активацію, що додатково збільшує потребу міокарда в кисні [3, 14, 20, 25].

Розвиток застою в легенях і зниження сатурації крові киснем спричиняє також вазоконстрикцію легеневих судин з підвищенням тиску у правому шлуночку, що через механізми взаємодії погіршує умови функціонування лівого шлуночка.

Подальше прогресування лівошлуночкової СН викликає глибокі циркуляторні розлади, розвиток метаболічного ацидозу, який зумовлює порушення функції всіх органів і систем.

Паралельно відбувається патологічна активація прозапальних та нейрогуморальних факторів, що разом із ацидозом та погіршенням системної циркуляції негативно впливає на функцію нирок, а це, своєю чергою, посилює прогресування застійних явищ і клінічних виявів ГДСН [6].

У підсумку можна сказати, що до важливих патофізіологічних факторів розвитку та прогресування гострої СН належать патологічні зміни судинного тонуусу як в артеріальному (збільшення післянавантаження), так і у венозному (збільшення переднавантаження) руслі.

За даними масштабних реєстрів, основними напрямками лікування ГДСН є застосування петльових діуретиків, найчастіше фуросеміду, та вазодилаторів, здебільшого нітратів [2, 20, 22]. Проте останні застосовують недостатньо і в багатьох випадках не у вигляді постійної цілодобової інфузії, а короткими курсами.

Відомо, що фуросемід при внутрішньовенному введенні протягом 15 хв викликає венодилатацію, таким чином, зменшуючи переднавантаження правого і лівого шлуночків. Фуросемід також стимулює діурез, який починається через 30 хв після

введення й сягає максимуму через 1–2 год [7, 8, 27]. Однак фуросемід також одночасно активує симпатичну й ренін-ангіотензинову системи [13], що спричиняє підвищення периферичного опору. Цей ефект може збільшувати післянавантаження і має негативний вплив на серцевий викид та ударний об'єм [26].

Найпоширеніші й давно відомі вазодилатори — внутрішньовенні форми нітратів [1, 12]. У низьких дозах вони викликають тільки венодилатацію, але при поступовому збільшенні дози приводять і до артеродилатації, зокрема до розширення коронарних артерій, тобто зменшують як перед-, так післянавантаження [18, 31]. Теоретично пацієнти з набряком легень можуть отримати значний додатковий позитивний ефект від титрування нітратів до вищих доз. На практиці ж лікарі часто віддають перевагу швидким дробним введенням морфіну та повторним болюсним введенням петльового діуретика. Необхідно також пам'ятати, що пацієнти із СН часто мають резистентність до нітратів, і багатьом з них можуть виявитися потрібними високі дози нітратів від початку лікування [19].

Швидкі клінічні ефекти адекватно підібраної дози внутрішньовенного вазодилатора при ГДСН — це значне полегшення задишки та зменшення ортопноє. Дуже важливо під час титрування дози уникнути гіпотензії та гіпоперфузії.

Незважаючи на тривалу історію використання вазодилаторів, фундаментальна доказова база щодо розуміння їх профілю безпеки при ГДСН залишається обмеженою. Дані про використання вазодилаторів у чинних стандартах лікування базуються насамперед на експертній думці, а не на результатах великомасштабних клінічних випробувань [16, 17, 22, 32].

Сьогодні опубліковані дані лише невеликих досліджень, у яких показано позитивний вплив нітратів на деякі клінічні вияви ГДСН. Так, дослідження VMAC продемонструвало, що фіксовані низькі дози нітратів поліпшують інтенсивність задишки протягом перших годин після введення [28]. Разом з тим немає великих проспективних рандомізованих досліджень ефективності високих доз нітратів, насамперед із можливістю ретельного титрування дози відповідно до змін артеріального тиску, а також із паралельним моніторингом та аналізом динаміки всіх компонентів ГДСН.

В іншому невеликому дослідженні G. Cotter та співавтори показали, що раннє введення високих доз внутрішньовенних нітратів корисне для поліпшення артеріальної оксигенації та потенційно запобігає деяким наслідкам ГДСН (розвиток інфаркту міокарда, переведення на штучну вентиляцію легень) порівняно з лікуванням тільки фуросемідом [5]. Проте, на жаль, не було розглянуто вплив нітратів на частоту ураження органів-мішеней (ниркова недостатність, інфаркт міокар-

да, зупинка серця) або на проміжні й довгострокові результати (повторна госпіталізація, летальні випадки). Важливо зазначити, що безперервне внутрішньовенне введення нітратів за кілька годин може призводити до розвитку толерантності, тому для забезпечення їх ефективності необхідний постійний контроль змін артеріального тиску й титрування дози відповідно до його рівня [9].

Ретроспективні аналізи об'єднаних даних щодо застосування несиритиду показали можливість погіршення ниркової функції і підвищення смертності, що викликало серйозну дискусію про безпечність цього препарату [29, 30]. Проте в дослідження, які ввійшли до цього метааналізу, були залучені і пацієнти із систолічним артеріальним тиском менше 90 мм рт. ст., в яких ниркова перфузія може різко знижуватися при інфузії вазодилатора, що збільшує ризик погіршення функції нирок. Слід зазначити, що, за іншими даними, у пацієнтів із систолічною дисфункцією лікування несиритидом не вплинуло на функцію нирок [24, 33].

В іншому великому дослідженні ESCAPE, у якому вивчали профіль безпечності й можливість розвитку негативних наслідків застосування вазодилаторів, показано, що надмірне розширення периферичних судин може бути шкідливим у пацієнтів з ГДСН. Так, ретроспективний аналіз даних показав, що поєднання внутрішньовенних вазодилаторів та інотропів пов'язано з достовірним підвищенням смертності, у той час як застосування вазодилаторів без інотропів не асоціювалося з достовірним збільшенням ризику смерті. Аналогічні дані отримані щодо комбінованої кінцевої точки — смерті та повторних госпіталізацій [10].

Результати ще одного дослідження (SURVIVE), у якому порівнювали ефективність лікування з додаванням левосимендану та добутаміну, показали відсутність покращення прогнозу захворювання у групі левосимендану, що пояснюють його

вазодилатативним ефектом і симптоматичною гіпотензією на тлі його введення, які спостерігали в цьому дослідженні [23].

Таким чином, існують нечисленні та інколи навіть суперечливі дані щодо впливу вазодилаторів на прогноз, а деколи й симптоми, у хворих, госпіталізованих з приводу ГДСН. Не проводилося жодного великого багатоцентрового дослідження вазодилаторів при ГДСН достатньої потужності, щоб достовірно оцінити їх профіль безпечності, і, зокрема, не було жодного достатньо великого дослідження, де б повною мірою вивчали найбільш тривало й широко застосовуваний вазодилатор — внутрішньовенну форму нітрогліцерину. Накопичені на сьогодні дані не дають підстав із достатньою впевненістю відповісти на питання, чи вазодилатори як клас призводять до погіршення ниркової функції, чи впливає їх застосування на частоту повторних госпіталізацій та віддалений прогноз при ГДСН.

Проте на основі розуміння механізму дії вазодилаторів та базуючись на накопичених нині даних, можна стверджувати, що з максимальною безпечністю та ефективністю цю групу препаратів можна застосовувати в пацієнтів із ГДСН без ознак гіпотензії та гіперперфузії та у хворих із нормальним і підвищеним артеріальним тиском. Крім того, можна значно підвищити профіль безпечності й ефективності вазодилаторів при ГДСН шляхом ретельного контролю артеріального тиску протягом інфузії, найоптимальніше — із застосуванням автоматизованих моніторних систем, а також дотримання режиму титрування дози з її зменшенням або повною відміною препарату в разі значного зниження артеріального тиску.

У майбутньому необхідні великі проспективні дослідження для отримання доказової бази щодо безпечності й ефективності вазодилаторів у хворих із ГДСН.

Література

1. Cohn J.N., Franciosa J. A., Francis G. S. et al. Effect of shortterm infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 306. — P. 1129–1135.
2. Constanzo M. R., Johannes R. S., Pine M. et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154. — P. 267–277.
3. Cotter G., Felker G. M., Adams K. F. et al. The pathophysiology of acute heart failure — is it all about fluid accumulation? // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155. — P. 9–18.
4. Cotter G., Metra M., Milo-Cotter O. et al. Fluid overload in acute heart failure — redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10. — P. 165–169.
5. 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. — Vol. 351. — P. 389–393.
6. Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E. et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003. — Vol. 5. — P. 443–451.
7. Dikshit K., Vyden J. K., Forrester J. S. et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1973. — Vol. 288. — P. 1087–1090.
8. Dormans T. P., Pickkers P., Russel F. G., Smits P. Vascular effects of loop diuretics // *Cardiovasc. Res.* — 1996. — Vol. 32. — P. 988–997.

9. Elkayam U., Bitar F., Akhter M. W. et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations // *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* — 2004. — Vol. 9. — P. 227–241.
10. Elkayam U., Tasissa G., Binanay C. et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 153. — P. 98–104.
11. Filippatos G., Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification // *Heart Fail Rev.* — 2007. — Vol. 12. — P. 87–90.
12. Francis G. S., Olivari M. T., Goldsmith S. R. et al. The acute response of plasma norepinephrine, renin activity, and arginine vasopressin to short-term nitroprusside and nitroprusside withdrawal in patients with congestive heart failure // *Am. Heart J.* — 1983. — Vol. 106. — P. 1315–1320.
13. Francis G. S., Siegel R. M., Goldsmith S. R. et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 1–6.
14. Gandhi S. K., Powers J. C., Nomier A. M. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 17–22.
15. Gheorghiane M., Abraham W., Albert N. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 296. — P. 2217–2226.
16. Gheorghiane M., Zannad F., Sopko G. et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 3958–3968.
17. Giles T. D., Pina I. L., Quiroz A. C. et al. Hemodynamic and neurohormonal responses to intravenous Nicorandil in congestive heart failure in humans // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20. — P. 572–578.
18. Imhof P. R., Ott B., Frankhauser P. et al. Difference in nitroglycerin dose response in the venous and arterial beds // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 18. — P. 455–460.
19. Kulick D., Roth A., McIntosh N. et al. Resistance to isosorbide dinitrate in patients with chronic heart failure: incidence and attempt at hemodynamic prediction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 12. — P. 1023–1028.
20. Lenzen M. J., Scholte op Reimer W. J., Boersma E. et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1214–1220.
21. Marco Metra, John R. Teerlink. Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't // *Heart Fail Rev.* — 2009. — Vol. 14. — P. 299–307.
22. McMurray J. V., Adamopoulos S., Anker S. 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 // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.
23. Mebazaa A., Nieminen M. S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1883–1891.
24. Mentzer R. M. Jr., Oz M. C., Sladen R. N. et al.; NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P. 716–726.
25. Milo-Cotter O., Adams K. F., O'Connor C. M. et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure — a distinct vascular disorder? // *Eur. J. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 178–183.
26. Nelson G., Silke B., Ahuja R., Hussain M. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over frusemide in acute heart failure following myocardial infarction // *Lancet.* — 1983. — Vol. 1 (8327). — P. 730–732.
27. Pickkers P., Dormans T., Smits P. Direct vasoactivity of frusemide // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 1338–1339.
28. Publication Committee for the VMAC [Vasodilatation in the Management of Acute CHF] Investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1531–1540.
29. Sackner-Bernstein J. D., Kowalski M., Fox M., Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 293. — P. 1900–1905.
30. Sackner-Bernstein J. D., Skopicki H. A., Aaronson K. D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 1487–1491.
31. Sharon A., Shpirer I., Kaluski E. et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P. 832–837.
32. Troughton R. W., Lewis L. K., Yandle T. G. et al. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 588–593.
33. Yancy C. W., Saltzberg M. T., Berkowitz R. L. et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 595–601.

Современные взгляды на особенности применения вазодилататоров для лечения больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

А. Б. Безродный

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) существенно ухудшает ближайший и отдаленный прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни и расходами на стационарное и амбулаторное лечение. Важнейшим патофизиологическим механизмом развития и прогрессирования ОДСН является генерализованная вазоконстрикция, а также взаимодействие между прогрессирующим снижением сердечной деятельности и острым повышением системного сосудистого сопротивления, то есть так называемое несоответствие постнагрузки. Это приводит к снижению сердечного выброса и увеличению давления наполнения левого желудочка. Увеличение давления наполнения левого желудочка, в свою очередь, приводит к резкому увеличению венозной легочной гипертензии и, следовательно, повышению давления в легочных капиллярах, вызывает экссудацию жидкости из сосудов в интерстиций легких и альвеолы, застой в легких и удушье. Основным патогенетически обоснованным направлением лечения ОДСН является применение петлевых диуретиков и вазодилататоров. Однако последние часто используют недостаточ-

но широко. Несмотря на длительную историю применения вазодилататоров, фундаментальная доказательная база по их профилю безопасности при ОДСН остается ограниченной. Данные об использовании вазодилататоров в действующих стандартах лечения базируются, прежде всего, на экспертном мнении, а не на результатах крупномасштабных клинических испытаний. В статье кратко рассмотрены важнейшие данные об опыте применения вазодилататоров при ОДСН на основе результатов крупнейших многоцентровых исследований, проведенных в этой области.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, левожелудочковая сердечная недостаточность, вазодилататоры, диуретики.

Modern views on specifics of vasodilators use for treatment of patients with acute decompensated heart failure

A. B. Bezrodnyi

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Acute decompensation of heart failure (ADHF) significantly impairs short and long-term prognosis of patients with chronic heart failure. It is associated with significant worsening of quality of life and costs of inpatient and outpatient treatment. One of the most important pathophysiological mechanisms of ADHF development and progression is generalized vasoconstriction and interaction between the progressive decrease in cardiac activity and severe increase in systemic vascular resistance, the so-called afterload mismatch. This results in reduced cardiac output and increased left ventricular filling pressure. The increase in left ventricular filling pressure, in its turn, leads to a sharp increase in venous pulmonary hypertension and, consequently, increased pressure in the pulmonary capillaries, causing exudation of fluid from blood vessels into the lung interstitium and alveoli, leading to congestion in the lungs and shortness of breath. The main direction of pathogenetically reasonable treatment of acute decompensated heart failure is the use of vasodilators and loop diuretics. However, loop diuretics are often underutilized. Despite the long history of the use of vasodilators, fundamental understanding of the evidence base on their safety profile in ADHF remains limited. Data on the use of vasodilators in existing standards-based treatment is primarily based on expert opinion and not on the results of large-scale clinical trials. The article briefly considers the most important data on the experience of vasodilators use in ADHF on the basis of the largest multi-center studies conducted in this area.

Key words: heart failure, acute decompensation of heart failure, left ventricular heart failure, vasodilators, diuretics.