

14. *Cimmerman, M.* Somatovisceral'naya chuvstvitel'nost': pererabotka informacii v central'noi nervnoi sisteme / M. Cimmerman // Fiziologiya cheloveka. – 1985. – № 3. – S. 29–53.
15. *Shipilova, T.V.* Znachenie ambulatornogo monitorirovaniya EKG dlya opredeleniya prognoza u bol'nyh so stabil'noi stenokardiei / T.V. Shipilova, I.B. Pshenichnikov, P.P. Laane // Terapevticheskiy arhiv. – 1997. – T. 69, № 4. – S. 30–34.
16. *Ahluwalia, G.* Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function / G. Ahluwalia, P. Jain, S. Chugh [et al.] // Int. J. Cardiology. – 1995. – Vol. 48, № 2. – P. 147–153.
17. *Amsterdam, E.A.* Symptomatic and silent myocardial ischemia during exercise testing in coronary artery disease / E.A. Amsterdam, R. Martschinke, L.J. Lasiatt // Amer. J. Cardiology. – 1986. – Vol. 58. – P. 43–46.
18. *Assey, M.E.* Silent ischemia and sudden cardiac death: Causation or association? / M.E. Assey // Cardiovasc. Rev. Rep. – 1988. – Vol. 9, № 11. – P. 68–71.
19. *Baroldi, G.* From atherosclerotic silent plaque to disrupted and activated plaque: histology versus angiographic, angioscopic and intravascular ultrasound imaging / G. Baroldi // Int. J. Cardiology. – 1998. – Vol. 65, suppl. 1. – P. 3–6.
20. *Bonaduce, D.* The clinical characterization and prognosis significance of episodes of transient myocardial ischemia in patients with a recent myocardial infarct / D. Bonaduce, M. Petretta, P. Arrichiello [et al.] // Giornale Italiano di Cardiology. – 1990. – Vol. 20, № 7. – P. 599–606.
21. *Bosch, X.* Clinical and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia / X. Bosch, P. Theroux, G. Pelletier [et al.] // Amer. J. Med. – 1991. – Vol. 91, № 5. – P. 493–501.
22. *Buchwald, H.* Myocardial infarction and percept arteriographic stenosis of culprit lesion: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) / H. Buchwald, D.W. Hunter, N. Tuna [et al.] // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 138, № 2. – P. 291–401.
23. *Carvalho, M.* Silent ischemia in patients with previous myocardial infarct. Correlation of Holter and coronarography / M. Carvalho, A.C. da Cunha, R. Soares [et al.] // Revista Portuguesa de Cardiologia. – 1989. – Vol. 8, № 12. – P. 843–847.
24. *Chierchia, S.* Mechanisms of cardiac ischemic pain and coronary angiographic findings in patients with silent ischemia / S. Chierchia, A. Margonato // Herz. – 1987. – Vol. 12, № 6. – P. 387–391.
25. *Cohn, P.F.* Total ischemic burden: implication for prognosis and therapy / P.F. Cohn // Amer. J. Med. – 1989. – Vol. 86, № 1A. – P. 6–8.
26. *Cohn, P.F.* Silent myocardial ischemia / P.F. Cohn, K.M. Fox [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 12
27. *Davies, R.F.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization / R.F. Davies, A.D. Goldberg, S. Forman [et al.] // Circulation. – 1997. – № 20. – P. 37–43.
28. *Dimond, G.A.* Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease / G.A. Dimond, J.S. Forrester // New Engl. J. Med. – 1979. – Vol. 300. – P. 1350–1358.
29. *Fragasso, G.* Prevalence of silent myocardial ischemia during exercise-stress testing. Its relations to effort tolerance and myocardial perfusion abnormalities / G. Fragasso, M. Sciammarella, E. Rossetti [et al.] // Europ. Heart J. – 1992. – Vol. 13. – P. 947–951.
30. *Gibson, C.M.* Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review / C.M. Gibson, L.N. Ciaglo, M.C. Southard [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2007. – Vol. 23. – P. 135–145.
31. *Hecht, H.S.* Truly silent ischemia and the relationship of chest pain and ST segment changes to the amount of ischemic myocardium: evaluation by supine bicycle stress echocardiography / H.S. Hecht, L. De Bord, N. Sotomayor [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1994. – Vol. 23, № 2. – P. 369–376.
32. *Iturzalde, P.* El valor de la prueba de esfuerzo en la isquemia miocardica asintomatica / P. Iturzalde, D. Hernandez, A. de Micheli [et al.] // Arch. Inst. Cardiology Mexico. – 1990. – Vol. 60, № 1. – P. 45–51.
33. *Kunkes, S.H.* Silent ST segment deviations and extent of coronary artery disease / S.H. Kunkes, A.D. Pichard, H. Smith // Amer. Heart J. – 1980. – Vol. 100, № 6. – P. 813–820.
34. *Libby, P.* The active roles of cells of the blood vessel wall in health and disease / P. Libby // Mol. Aspects Med. – 1987. – № 6. – P. 500–567.
35. *Mahmarián, J.J.* Altered myocardial perfusion in patients with angina pectoris or silent ischemia during exercise as assessed by quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography / J.J. Mahmarián, C.M. Praff, M.K. Cocanougher [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82, № 4. – P. 1305–1315.
36. *Mody, F.V.* Severity of silent myocardial ischemia on ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with stable angina pectoris: Relation to prognostic determinants during exercise stress testing and coronary angiography / F.V. Mody, K. Nademance, V. Intarachot [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1988. – Vol. 12, № 5. – P. 1169–1176.
37. *Narita, M.* Myocardial perfusion in silent myocardial ischemia: investigation by exercise stress myocardial tomography with thallium-201 / M. Narita, T. Kurihara, K. Murano [et al.] // Jpn. Circulat J. – 1989. – Vol. 53. – P. 1427–1436.
38. *Rogers, W.J.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at first year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. The ACIP Investigators / W.J. Rogers, M.G. Bourassa, T.C. Andrews [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26, № 2. – P. 594–605.
39. *Shawl, F.* Asymptomatic left main coronary artery disease and silent myocardial ischemia / F. Shawl, P. Chun, M. Mutter [et al.] // Amer. Heart J. – 1989. – Vol. 117, № 3. – P. 537–542.
40. *Shimokawa, H.* Myocardial ischemia: Current concepts and future perspectives // H. Shimokawa, S. Yasuda // J. Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – P. 67–78
41. *Zellweger, M.J.* Therapeutic strategies in patients with chronic stable coronary artery disease / M.J. Zellweger, M.E. Pfisterer // Cardiovasc. Ther. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 23–30.

© С.Д. Маянская, 2013

УДК 616.12-008.46-002.1-085.22

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА МАЯНСКАЯ, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Smayanskaya@mail.ru

Реферат. Статья посвящена обзору литературы, анализирующей известные современные положительные инотропные средства, применяемые при острой сердечной недостаточности, как впервые возникшей, так и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В обзоре приводятся современные классификации и

характеристика инотропных средств. Было отмечено, что за последние годы значительно расширился спектр положительных инотропных средств, благоприятное действие которых на гемодинамику при сердечной недостаточности особенно отчетливо выражено при кратковременном лечении.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, положительные инотропные средства.

POSITIVE INOTROPIC AGENTS FOR TREATMENT OF ACUTE HEART FAILURE

SVETLANA D. MAYANSKAYA

Abstract. This article is devoted of review, that analyse well-known modern positive inotropic agents, using for acute heart failure de novo and acute decompensated of chronic heart failure. In this review is described modern classifications and characteristic of inotropic agents. It was noted, the last years the spectrum of positive inotropic agents with contributory action on hemodynamic in heart failure, particularly in transitory treatment is extended.

Key words: acute heart failure, acute decompensated of chronic heart failure, positive inotropic agents.

Как известно, острая сердечная недостаточность (ОСН) – это клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов, определяющих нарушение систолической и/или диастолической функции сердца, связанную, прежде всего со снижением сердечного выброса (СВ), нарушением перфузии тканей, повышением давления в капиллярах легких, застоем в тканях. Выделяют впервые возникшую ОСН (*de novo*) у больных без известного нарушения функции сердца в анамнезе и острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7, 28]. С клинической точки зрения можно выделить ОСН с низким СВ, с симптомами застоя крови, а также их сочетанием. ОСН с низким СВ, как правило, представляет собой ОСН *de novo* и возникает при многих заболеваниях, связанных с резкой депрессией насосной функции сердца и быстрым снижением давления заполнения желудочков сердца. Это может быть любой острый коронарный синдром (ОКС), острый миокардит, острая дисфункция клапанов сердца, тампонада сердца и т.д. Неотложное лечение направлено на увеличение СВ и оксигенации тканей: вазодилататоры, внутривенное введение жидкости для поддержания достаточного давления заполнения желудочков сердца, кратковременная инотропная поддержка [7, 12].

Левожелудочковая сердечная недостаточность (СН) с симптомами застоя может быть следствием декомпенсации ХСН, развитием острой ишемии миокарда, дисфункции аортального и митрального клапанов, нарушений ритма сердца, часто на фоне уже имеющихся хронических заболеваний сердца, опухолей левых отделов сердца, а также ряда несердечных причин [тяжелая артериальная гипертензия (АГ), высокий СВ при анемии или тиреотоксикозе, опухоль или травма головного мозга]. Основой лечения являются вазодилататоры с добавлением мочегонных средств. При необходимости применяются наркотические анальгетики, бронходилататоры и дыхательная поддержка [7, 28].

Правожелудочковая СН с симптомами застоя связана с патологией легочных артерий и правых отделов сердца (обострение хронического заболевания легких с легочной гипертензией, тяжелая пневмония, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острый инфаркт миокарда (ОИМ) правого желудочка, дисфункция трикуспидального клапана, острый или подострый перикардит и т.д. [18]. Несердечные причины подразумевают нефрит, нефротический синдром, конечную стадию заболевания печени и опухоли, секретирующие вазо-

активные пептиды. В лечении используют мочегонные средства, включая спиронолактон, иногда короткий курс допамина в низкой («диуретической») дозе. При легочной инфекции и бактериальном эндокардите показаны антибиотики, при первичной легочной гипертензии – антагонисты кальция, оксид азота или простагландины, при острой ТЭЛА – тромболитическая терапия и иногда тромбэктомия [7, 28, 29].

В патогенезе ОСН большое значение имеет скорость прогрессирования патологического процесса. При остро возникших нарушениях компенсаторные механизмы не успевают уменьшить их последствия и процесс нарастания проявлений ОСН носит практически молниеносный характер. При постепенном появлении расстройств клинические проявления недостаточности кровообращения утяжеляются обычно не столь драматично [3, 19].

Инотропная поддержка необходима при ряде состояний:

- остановке сердца;
- кардиогенном шоке;
- хронической и острой СН;
- септическом шоке.

При этом преследуются следующие терапевтические цели:

- улучшение органной перфузии и доставки кислорода тканям;
- лечение основного заболевания;
- обеспечение адекватного АД и коронарного кровотока;
- профилактика вторичных осложнений со стороны органов-мишеней, включая сердце, головной мозг, почки, легкие, кишечник;
- лечение метаболических нарушений, аритмий и ишемии миокарда;
- максимальное увеличение снабжения миокарда кислородом (увеличение диастолического АД, времени диастолической перфузии, PO_2 крови, снижение конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ));
- снижение потребности миокарда в кислороде за счет устранения тахикардии и дилатации левого желудочка [15, 29].

Однако известно, что инотропные средства способствуют развитию выраженной тахикардии, суправентрикулярных и желудочковых аритмий, ишемии миокарда, а также последующего нарастания дисфункции миокарда из-за чрезмерного увеличения потребления

энергии. При необходимости применения препаратов с положительным инотропным действием, для уменьшения вероятности аритмогенного эффекта необходимо поддерживать нормальное содержание в крови калия более 4 ммоль/л и магния более 1 ммоль/л.

Доказательная база по применению инотропных средств при ОН ограничивается результатами небольшого числа клинических исследований, в которых изучалось их влияние на симптомы и отдаленный прогноз [3, 7].

Общепринято, что положительные инотропные препараты вляют на коррекцию преднагрузки и постнагрузки. Основной принцип их действия – увеличение силы сокращения миокарда. В его основе лежит универсальный механизм, связанный с воздействием на внутриклеточный кальций. При этом к препаратам этой группы выдвигают следующие требования:

- внутривенный способ введения;
- возможность титрации дозы под контролем показателей гемодинамики;
- короткий период полувыведения (для быстрой коррекции побочных эффектов).

Goldenberg и Cohn сформулировали представления об идеальном инотропном средстве.

По их мнению, *идеальный* инотропный препарат должен:

- повышать сократимость миокарда;
- увеличивать СВ;
- оптимизировать периферическое кровообращение;
- уменьшать застой в легких;
- не оказывать аритмогенного эффекта;
- не вызывать тахикардию и повышение mVO_2 ;
- устранять или уменьшать клинические проявления СН;
- предотвращать развитие СН;
- увеличивать выживаемость и повышать качество жизни [5].

В последнее время появилось много новых положительных **инотропных** средств с различным механизмом действия и характерным электрофизиологическим профилем. В связи с этим предложены различные классификации этих средств.

Классификация А.М. Feldman, 1993 [13].

I КЛАСС. Препараты с позитивным инотропным эффектом, связанным с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов с увеличением содержания в них цАМФ.

1. IA – бета-адренергическая стимуляция, которая активирует G-протеин аденилатциклазы (добутамин).

2. IB – ингибция фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая снижает скорость катаболизма цАМФ. Достоинством ингибиторов ФДЭ является сочетание положительного инотропного эффекта с вазодилатацией. Отрицательное их качество состоит в том, что они вызывают склонность к аритмиям, увеличивая этим летальность при длительном применении (амринон, милринон).

3. IC – прямая активация аденилатциклазы. Эти препараты могут удлинять продолжительность потенциала действия, при этом частота сердечного ритма обычно увеличивается (форсколин).

4. ID – модуляция кальциевых каналов L-типа. Электрофизиологические эффекты ВАУ-К 8644 могут быть полностью устранены под влиянием нифедипина и других дигидропиридинов.

II КЛАСС. Препараты, усиливающие внутриклеточную активность натрия.

1. IIA – торможение натрий-калиевого насоса. К этой подгруппе относятся сердечные гликозиды. Они угнетают натрий-калиевую АТФазу, повышая уровень внутриклеточного натрия, и уменьшают натрий-кальциевый обмен с повышением внутриклеточного содержания кальция. Одновременно уменьшается содержание внутриклеточного калия. Гликозиды могут разнообразно влиять на реполяризацию (укорачивать, удлинять, не менять), что зависит от их концентрации и соответственно от влияния на различные токи ионов, участвующих в реполяризации. Результат токсического электрофизиологического действия гликозидов – это индукция после деполяризации и угроза развития жизненно опасных аритмий в результате перегрузки кардиомиоцитов кальцием.

2. IIB – усиление трансмембранного притока натрия через вольтажчувствительные натриевые каналы. Известные препараты этой группы не применяют в клинической практике в связи с высокой общей токсичностью, хотя некоторые обладают рядом благоприятных для кровообращения эффектов (включая вазодилатацию), например DPJ201-106.

III КЛАСС. Препараты, усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию.

К ним, помимо новых препаратов (левосимендан, пимобендан, сульфамазол, адибендан), относятся также кофеин и теofilлин. Вероятность возникновения аритмий при их применении считается невысокой, не исключается даже их антиаритмический эффект. К достоинствам сенситизаторов кальция относят их экономичность, отсутствие повышения потребности в энергии. В эксперименте наблюдалось некоторое ухудшение диастолической функции миокарда. Существенно то, что сенситизаторы кальция в эксперименте сохраняют свои инотропные свойства при ишемии миокарда. Сочетание сенситизации кальция и небольшого торможения ФДЭ у левосимендана, вероятно, способно приводить к вазодилатации и укорочению механической систолы, однако на практике это не проверялось.

IV КЛАСС. Препараты, удлиняющие реполяризацию и усиливающие сократимость.

При этом происходит накопление кальция в миокарде. К данной группе относятся альмокалант, веснаринон, дофетилид. Эти препараты также часто обладают комбинированным действием (включая ингибцию ФДЭ). Несмотря на эти эффекты, веснаринон урежает сердечный ритм. По предварительным данным, веснаринон уменьшает летальность у больных СН. Возможны и другие механизмы усиления инотропной функции миокарда: стимуляция α -адренорецепторов, модуляция афинности кальция к обменному механизму Na-Ca, изменение скорости освобождения кальция из саркоплазматического ретикула.

Одним из важных эффектов инотропных препаратов, обусловленных перемещением электролитов и накоплением кальция в клетках, является проаритмический эффект. Негативным аспектом применения активаторов кальциевых каналов (I класс) является вазоконстрикция и повреждение ЦНС.

По другой классификации инотропные средства с позитивным действием подразделяются на две большие группы: средства, увеличивающие содержание внутриклеточного цАМФ (негликозидные инотропные средства), и средства, не влияющие на содержание

внутриклеточного цАМФ. К первой группе относятся агонисты β -адренергических и дофаминергических рецепторов [добутамин, допамин, допексамин, ибопамин, ксамотерол, адреналин (эпинефрин), норадrenalин (норэпинефрин), изопротеренол]; ингибиторы ФДЭ (амринон, милринон, эноксимон); глюкагон. Ко второй группе относятся кальций, дигоксин, трийодтиронин, левосимендан [9].

В настоящее время наиболее изучен механизм действия препаратов двух групп: ингибиторов фермента ФДЭ и стимуляторов β -рецепторов. Эти препараты способны усиливать сократимость миокарда в гораздо большей степени, чем гликозиды. При накоплении цАМФ происходит увеличение концентрации кальция в клетках, которое, в свою очередь, ведет к увеличению сократимости миокарда в систолу и скорости его расслабления в диастолу. Таким образом, β_1 -адреномиметики и ингибиторы ФДЭ увеличивают инотропную функцию сердца и улучшают его диастолическую функцию, нарушение которой играет важную роль в патогенезе СН. Все симпатомиметики не только влияют на β_1 -адренорецепторы, но и в той или иной степени стимулируют β_2 -адренорецепторы, расположенные в сосудах, что приводит к сужению сосудов и повышению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [2].

Допамин (дофамин) является естественным предшественником норадrenalина. Он оказывает дозозависимое влияние на α - и β -адренергические рецепторы за счет высвобождения норадrenalина из гранулярных пресинаптических депо, т.е. оказывают не прямое адреномиметическое действие. Допамин оказывает также специфическое воздействие на дофаминергические рецепторы почек и сосудов кишечника. Причем в дозе 2–5 мкг/кг/мин он увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс и ударный объем крови; при этом он оказывает небольшое влияние на периферическое сопротивление сосудов [4]. Однако при повышении дозы свыше 5 мкг/кг/мин начинает доминировать его α -миметический эффект, что проявляется в виде повышения артериального и венозного давления, вазоспазма, увеличения преднагрузки левого желудочка, сокращения мезентериального и почечного кровотоков. Коронарный кровоток при инфузии допамина может возрастать как в ответ на увеличение работы миокарда, так и вследствие прямого дилатационного воздействия (стимуляция DA1-рецепторов) на венечные артерии. Однако при высоких дозах, когда преобладает α -миметический эффект, сопротивление коронарного русла повышается, и в этих условиях увеличиваются метаболические запросы миокарда. В связи с этим необходимо иметь в виду потенциальный риск расширения зоны некроза при использовании допамина в высоких дозах у больных с острым инфарктом миокарда [20]. Допамин может подавлять секрецию гормонов, стимулирующих щитовидную железу, и снижать уровень тироксина. Снижение уровня тиреоидного гормона, приводя к подавлению метаболизма сердца, оказывает кардиопротективное действие при терапии допамином больных СН [27].

Стимуляция β -адренорецепторов добутамином реализуется через его непосредственное воздействие на рецепторы. Это специфическое свойство добутамина выгодно отличает его от допамина, который воздействует на β -рецепторы не непосредственно, а через освобождение норадrenalина на нервных окончаниях,

которые при ХСН или длительной терапии катехоламинами могут быть существенно угнетены. Первоначально предполагалось, что этот препарат является мощным селективным агонистом β_1 -адренорецепторов и обладает исключительно положительным инотропным свойством [4]. Однако позднее выяснилось, что добутамин является также и слабым агонистом β_2 - и α -адренорецепторов. При непрерывной внутривенной инфузии добутамина с установленной скоростью его концентрация в плазме крови выходит на плато в пределах 8–10 мин, а концентрация метаболитов добутамина достигает максимума к третьему-четвертому часу. При прекращении инфузии концентрация добутамина в плазме резко падает, что в первую очередь связано с перераспределением препарата в тканях. Положительное инотропное действие добутамина проявляется в улучшении функции желудочков сердца и увеличении его производительности, что сопровождается снижением давления в сосудах малого круга кровообращения, центрального венозного давления, давления в правом и левом предсердиях. Это уникальное свойство добутамина позволяет применять его как средство монотерапии у больных с выраженной левожелудочковой СН, когда преднагрузка увеличивается и давление в легочных капиллярах превышает 18 мм рт.ст. [6]. При лечении добутамином (10 мкг/кг/мин) больных с тяжелой ХСН на фоне ИБС или неишемической кардиомиопатии E. Mikulis et al. наблюдали существенное снижение давления заклинивания легочной артерии (с 28,9 до 20,2 мм рт.ст.), сопоставимое с реакцией на нитропруссид натрия (с 29,1 до 16,6) [25]. Zerpellini et al. назначали добутамин в дозе 10 мкг/кг/мин 15 больным ИБС, у которых было выявлено более чем 75% стенозирование по крайней мере одной коронарной артерии [32]. При инфузии добутамина функция почек обычно улучшается, что находит свое отражение в увеличении диуреза, клиренса креатинина и экскреции натрия. Улучшение функции почек происходит вследствие увеличения СВ и вторичного улучшения перфузии почек, а не в результате прямого дилатирующего воздействия на почечные сосуды, как в случае применения допамина [6]. Недавно было показано, что инфузия добутамина приводит к улучшению перфузии органов брюшной полости [24].

Наиболее перспективным представлялось использование ингибиторов фермента ФДЭ, оказывающих одновременно инотропное и сосудорасширяющее действие и при кратковременном использовании показывающих высокую клиническую и гемодинамическую эффективность. В 1990 г. в США было запланировано проведение многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования PROMISE, задачей которого была оценка воздействия наиболее эффективного инотропного препарата милринона на заболеваемость и смертность больных с застойной сердечной недостаточностью. В исследование было включено 1088 больных. Результаты оказались неожиданными: несмотря на мощное инотропное действие, милринон вызывал рост общей смертности на 28%, сердечно-сосудистой – на 34%, а летальность в наиболее тяжелой группе больных с застойной СН IV функционального класса по классификации NYHA возросла на 53% [2]. Это было первое исследование, заставившее усомниться в необходимости длительного применения стимуляторов СВ при лечении застойной СН. Ретроспективный метаанализ 21 рандомизированного пла-

цебоконтролируемого исследования по использованию положительных инотропных препаратов негликозидного ряда продемонстрировал достоверное увеличение смертности в 1,58 раза ($p < 0,01$), а при использовании β -стимуляторов – в 2,07 раза ($p < 0,001$). Таким образом, полученные данные заставляют с осторожностью длительно применять как β_1 -адреномиметики, так и ингибиторы ФДЭ в лечении больных с застойной СН. Однако эти группы препаратов можно применять короткими курсами в тяжелых случаях, при рефрактерной СН, у больных с брадикардией [17, 21].

В последние годы в лечении ОСН все более прочное место занимает левосимендан. Левосимендан имеет два основных механизма действия. Первый, считающийся основным механизмом, – это сенситизация Ca^{++} -контрактильных протеинов, определяющих положительное инотропное действие. Второй – это активация мышечных АТФ-зависимых K^+ -каналов в гладкой мускулатуре, что приводит к умеренной вазодилатации. Время полувыведения левосимендана составляет около часа, однако его активные метаболиты появляются через 24 ч от начала введения, и их концентрация сохраняется приблизительно 80–100 ч после начала введения препарата, что объясняет длительную гемодинамическую эффективность суточной инфузии левосимендана [11]. Применение левосимендана не ассоциировано с увеличением частоты злокачественных аритмий в сравнении с добутамином, и его преимущество перед добутамином по влиянию на общую смертность было доказано в многоцентровых рандомизированных исследованиях LIDO, RUSSLAN и CASINO [31].

Снижение побочных эффектов, свойственных инотропным агентам, достигается отсутствием кальциевой перегрузки при применении левосимендана. Левосимендан вызывает улучшение сократительной способности миокарда без повышения концентрации кальция внутри клетки, отличается отсутствием влияния на частоту образования актин-миозиновых связей и потребление миокардом АТФ [1, 14].

Дополнительный механизм положительного действия левосимендана – это способность открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что приводит к периферической вазодилатации. Эффективность применения левосимендана при СН как при обострении ХСН, так и при ОСН, возникшей в результате развития ОИМ, доказана в многоцентровых исследованиях PREVIVE II, SURVIVE [10, 22, 23].

В специально проведенных исследованиях было показано, что гликозиды оказывают положительное инотропное действие и клинически эффективны у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка. Предикторами эффективности гликозидов являются: увеличение размеров сердца, снижение фракции выброса и наличие III тона сердца. У больных без этих признаков вероятность эффекта от назначения гликозидов невысока. В настоящее время больше не применяется дигитализация. Как выяснилось, основным в действии гликозидов является именно нейровегетативное влияние, которое проявляется при назначении малых доз. В наше время показания к назначению сердечных гликозидов четко определены [26]. Гликозиды показаны при лечении тяжелой ХСН, особенно если у больного имеется тахисистолическая форма мерцательной аритмии. В этом случае гликози-

ды являются препаратами первого выбора. Основным сердечным гликозидом является дигоксин. Другие сердечные гликозиды в настоящее время почти не используются. При тахисистолической форме мерцательной аритмии дигоксин назначают под контролем частоты сокращений желудочков: цель – частота сердечных сокращений (ЧСС) около 70 в мин. Если на фоне приема 1,5 таблетки дигоксина (0,375 мг) не удается снизить ЧСС до 70 в мин, добавляют бета-блокаторы или амиодарон.

У амбулаторных пациентов с умеренно выраженной СН при сохраненной фракции выброса ЛЖ и синусовом ритме, уже получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики, применение дигоксина не оказало существенного влияния на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых причин и от СН, а также на частоту всех госпитализаций и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин. Таким образом, у больных с синусовым ритмом дигоксин назначают, если имеется выраженная СН (стадия IIБ или III–IV ФК) и недостаточен эффект от приема ингибитора АПФ и диуретика [8]. При этом пожилым людям или больным, перенесшим инфаркт миокарда, как правило, достаточно половины или даже четверти таблетки дигоксина (0,125–0,0625 мг) в день. Внутривенно гликозиды назначают крайне редко: только при ОСН или ХСН у больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии. При приеме более высоких доз дигоксина наблюдается увеличение смертности больных с СН. Критериями эффективности гликозидов являются улучшение самочувствия, урежение ЧСС (особенно при мерцательной аритмии), увеличение диуреза, повышение работоспособности. Основные признаки интоксикации: возникновение аритмий, потеря аппетита, тошнота, рвота, снижение веса. При использовании малых доз гликозидов интоксикация развивается крайне редко, в основном при сочетании дигоксина с амиодароном или верапамилом, которые повышают концентрацию дигоксина в крови. При своевременном выявлении интоксикации обычно достаточно временной отмены препарата с последующим уменьшением дозы. При необходимости дополнительно используют хлорид калия 2% – 200,0 и/или сульфат магния 25% – 10,0 (если нет атриовентрикулярной блокады), при тахиаритмиях – лидокаин, при брадиаритмиях – атропин [16, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков, Ю.Н. Левосимендан – новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5(3). – С. 120–125.
2. Гуревич, М.А. Негликозидные инотропные средства и новые нейрогормональные антагонисты в лечении сердечной недостаточности / М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 87–92.
3. Мареев, В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца? / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1993. – № 12. – С. 6–14.
4. Николаенко, Э.М. Влияние добутамина на транспорт (T_{O_2}) и потребление кислорода (V_{O_2}) при кардиогенном шоке / Э.М. Николаенко // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии. – Донецк, 1993. – 110 с.
5. Николаенко, Э.М. Введение / Э.М. Николаенко // Инотропные и вазоактивные средства в реаниматологии и интенсивной терапии. – М., 1994. – 47 с.

6. Николаенко, Э.М. Сочетанное применение добутина и фосфокреатина при терапии критических нарушений кровообращения / Э.М. Николаенко // Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии. – М., 1994. – 155 с.
7. Рекомендации ВНОК: Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – (Прил. 1).
8. Ahmed, A. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial / A. Ahmed, M.W. Rich, J.L. Fleg [et al.] // Circulation. – 2006. – Issue 114 (1). – P.397–403.
9. Basler, J.R. Drug treatment of patients with decompensated heart failure / J.R. Basler, R.M. Mills, R.E. Hobbs // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2001. – Issue 1 (2). – P.119–125.
10. Cleland, J.G.F. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE / J.G.F. Cleland, N. Freemantle, A.P. Coletta, A.L. Clark // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Issue 8. – P.105–110.
11. Cleland, J.G. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure / J.G. Cleland, J. Ghosh, N. Freemantle [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Issue 6 (4). – P.501–508.
12. Earl, G.L. Levosimendan: A Novel Inotropic Agent for Treatment of Acute, Decompensated Heart Failure / G.L. Earl, J.T. Fitzpatrick // Ann. Pharmacother. – 2005. – Issue 39 (11). – P.1888–1896.
13. Feldman, A.M. Classification of positive inotropic agents / A.M. Feldman // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Issue 22. – P.1223–1227.
14. Follath, F. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial / F. Follath, J.G. Cleland, H. Just [et al.] // Lancet. – 2002. – Issue 360. – P.196–202.
15. Gheorghiade, M. Modern management of acute heart failure syndromes / M. Gheorghiade, F. Zannad // Eur. Heart J. – 2005. – № 7, suppl. B. – B3–B7.
16. Gheorghiade, M. Review of randomized Trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure / M. Gheorghiade, B.J. Zarowitz // Amer. J. Cardiol. – Issue 69. – P.48–63.
17. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Issue 26. – P.384–416.
18. Hawkins, N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epi-demiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P.130–139.
19. Katz, A.M. Heart failure pathophysiology, molecular biology and clinical management / A.M. Katz // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – 381 p.
20. MacCanel, K.L. Haemodynamic response to dopamine and dobutamine infusion as a function of duration of infusion / K.L. MacCanel, G.D. Graud P.L. Hamilton [et al.] // Pharmacology. – 1983. – P.26–29.
21. McMurray, J. Heart failure / J. McMurray, M. Pfeffer // Lancet. – 2005. – Issue 365. – P.1877–1889.
22. Mebazaa, A. Randomized Clinical Trials with Levosimendan / A. Mebazaa, D. Barraud, S. Welschbillig // The American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 96, issue 6. – P.74–79A.
23. Mebazaa, A. Levosimendanvsdobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial / A. Mebazaa, M.S. Nieminen, M. Packer [et al.] // JAMA. – 2007. – Issue 297. – P.1883–1891.
24. Meyer, S.L. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease / S.L. Meyer, G.C. Curry, M.S. Donsky [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1976. – Issue 38. – P.103–108.
25. Mikulis, E. Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drugs in severe heart failure / E. Mikulis, J.N. Cohn, J.A. Franciosa // Circulation. – 1977. – Issue 56 (4). – P.528.
26. Remme, W.J. Inotropic agents for heart failure: what if digoxin increases mortality? / W.J. Remme // Br. Heart J. – 1994. – Issue 72. – P.92–99.
27. Stevenson, L.W. Clinical Use of Inotropic Therapy for Heart Failure: Looking Backward or Forward?: Part II: Chronic Inotropic Therapy / L.W. Stevenson // Circulation. – 2003. – Issue 108 (4). – P. 492–497.
28. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P.2388–2442.
29. 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/ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P.1787–1847.
30. Yusuf, S. Inotropic agents increase mortality in patient with congestive heart failure / S. Yusuf, K. Teo // Circulation. – 1990. – Issue 82. – P.111–197.
31. Zairis, M.N. 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) / M.N. Zairis, C. Apostolatos, P. Anastasiadis [et al.] // Program and abstracts from the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 2004; March 7–10, 2004. – New Orleans, Louisiana, 2004. – Abstract. – P. 835–836.
32. Zeppellinietal. Effect of dobutamine on left ventricular relaxation and filling phase in patients with ischemic heart failure disease and preserved systolic function // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1993 – № 7.

REFERENCES

1. Belenkov, Yu.N. Levosimendan – novoe sredstvo dlya lecheniya dekompenirovannyh bol'nyh s tyazheloi hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu / Yu.N. Belenkov, V.Yu. Mareev, A.A. Skvorcov // Serdechnaya nedostatochnost'. – 2004. – № 5(3). – S.120–125.
2. Gurevich, M.A. Neglikozidnye inotropnye sredstva i novye neirogumoral'nye antagonisty v lechenii serdechnoi nedostatochnosti / M.A. Gurevich // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. – 2003. – № 3. – S.87–92.
3. Mareev, V.Yu. Lechenie serdechnoi nedostatochnosti: inotropnaya stimulyaciya ili razgruzka serdca? / V.Yu. Mareev // Kardiologiya. – 1993. – № 12. – S.6–14.
4. Nikolaenko, E.M. Vliyanie dobutamina na transport (T02) i potreblenie kisloroda (V02) pri kardiogenom shoke / E.M. Nikolaenko // Aktual'nye voprosy anesteziologii i reanimatologii. – Doneck, 1993. – 110 с.
5. Nikolaenko, E.M. Vvedenie / E.M. Nikolaenko // Inotropnye i vazoaktivnye sredstva v reanimatologii i intensivnoi terapii. – M., 1994. – 47 s.
6. Nikolaenko, E.M. Sochetannoe primeneniye dobutamina i fosfokreatina pri terapii kriticheskikh narushenii krovoobrascheniya / E.M. Nikolaenko // Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya sovremennoi reanimatologii. – M., 1994. – 155 s.
7. Rekomendacii VNOK: Diagnostika i lechenie ostroi serdechnoi nedostatochnosti // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2006. – № 5. – (Pril. 1).
8. Ahmed, A. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial / A. Ahmed, M.W. Rich, J.L. Fleg [et al.] // Circulation. – 2006. – Issue 114 (1). – P.397–403.

9. *Basler, J.R.* Drug treatment of patients with decompensated heart failure / J.R. Basler, R.M. Mills, R.E. Hobbs // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2001. – Issue 1 (2). – P.119–125.
10. *Cleland, J.G.F.* Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE / J.G.F. Cleland, N. Freemantle, A.P. Coletta, A.L. Clark // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Issue 8. – P.105–110.
11. *Cleland, J.G.* Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure / J.G. Cleland, J. Ghosh, N. Freemantle [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Issue 6 (4). – P.501–508.
12. *Earl, G.L.* Levosimendan: A Novel Inotropic Agent for Treatment of Acute, Decompensated Heart Failure / G.L. Earl, J.T. Fitzpatrick // *Ann. Pharmacother.* – 2005. – Issue 39 (11). – P.1888–1896.
13. *Feldman, A.M.* Classification of positive inotropic agents / A.M. Feldman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Issue 22. – P.1223–1227.
14. *Follath, F.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial / F. Follath, J.G. Cleland, H. Just [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Issue 360. – P.196–202.
15. *Gheorghide, M.* Modern management of acute heart failure syndromes / M. Gheorghide, F. Zannad // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 7, suppl. B. – B3–B7.
16. *Gheorghide, M.* Review of randomized Trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure / M. Gheorghide, B.J. Zarowitz // *Amer. J. Cardiol.* – Issue 69. – P.48–63.
17. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2005. – Issue 26. – P.384–416.
18. *Hawkins, N.M.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epi-demiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P.130–139.
19. *Katz, A.M.* Heart failure pathophysiology, molecular biology and clinical management / A.M. Katz // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – 381 p.
20. *MacCanel, K.L.* Haemodynamic response to dopamine and dobutamine infusion as a function of duration of infusion / K.L. MacCanel, G.D. Giraud P.L. Hamilton [et al.] // *Pharmacology.* – 1983. – P.26–29.
21. *McMurray, J.* Heart failure / J. McMurray, M. Pfeffer // *Lancet.* – 2005. – Issue 365. – P.1877–1889.
22. *Mebazaa, A.* Randomized Clinical Trials with Levosimendan / A. Mebazaa, D. Barraud, S. Welschbillig // *The American Journal of Cardiology.* – 2005. – Vol. 96, issue 6. – P.74–79A.
23. *Mebazaa, A.* Levosimendanvsdobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial / A. Mebazaa, M.S. Nieminen, M. Packer [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Issue 297. – P.1883–1891.
24. *Meyer, S.L.* Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease / S.L. Meyer, G.C. Curry, M.S. Donsky [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Issue 38. – P.103–108.
25. *Mikulis, E.* Comparative hemodynamic effects of inotropic and vasodilator drugs in severe heart failure / E. Mikulis, J.N. Cohn, J.A. Franciosa // *Circulation.* – 1977. – Issue 56 (4). – P.528.
26. *Remme, W.J.* Inotropic agents for heart failure: what if digoxin increases mortality? / W.J. Remme // *Br. Heart J.* – 1994. – Issue 72. – P.92–99.
27. *Stevenson, L.W.* Clinical Use of Inotropic Therapy for Heart Failure: Looking Backward or Forward?: Part II: Chronic Inotropic Therapy / L.W. Stevenson // *Circulation.* – 2003. – Issue 108 (4). – P. 492–497.
28. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *European Heart Journal.* – 2008. – Vol. 29. – P.2388–2442.
29. 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/ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P.1787–1847.
30. *Yusuf, S.* Inotropic agents increase mortality in patient with congestive heart failure / S. Yusuf, K. Teo // *Circulation.* – 1990. – Issue 82. – P.111–117.
31. *Zairis, M.N.* 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) / M.N. Zairis, C. Apostolatos, P. Anastasiadis [et al.] // Program and abstracts from the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 2004; March 7–10, 2004. – New Orleans, Louisiana, 2004. – Abstract. – P. 835–836.
32. *Zeppellinietal.* Effect of dobutamine on left ventricular relaxation and filling phase in patients with ischemic heart failure disease and preserved systolic function // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* – 1993 – № 7.