

# Медицина на доказателствата: фармакотерапия на хроничната сърдечна недостатъчност

15 години на големи клинични проучвания

В областта на сърдечната недостатъчност - какво научихме?

доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

През последните 15 години се проведеха основните и най-големи до момента клинични проучвания при болни със сърдечна недостатъчност (СН), които революционизираха лечението на това състояние и едновременно с това промениха концепциите за неговата патофизиология. Нещо повече, тези проучвания предоставиха важни данни относно оформянето на дизайна и интерпретацията на самите тях или, с други думи, наблюдаваше се бърз процес на "самообразование" по отношение на това как трябва да се изгражда и провежда до предвидително набелязаните крайни цели едно клинично изследване. Следователно основните изводи, които бяха направени, биха могли да се формулират по следния начин:

1. Налице са сериозни данни за подобряване на методологията, структурата и анализа на провежданите проучвания сега и в бъдеще
2. Налице е нова информация относно механизма на действие на медикаментите за лечение на СН
3. Формулират се нови концепции за патофизиологията на СН
4. Очертава се необходимостта от изследване на т.нар. клинични събития, които могат сериозно да влияят върху прогресирането на СН – остър миокарден инфаркт, предсърдно мъждене и др.
5. Утвърди се категорично мнението, че принципите на т.нар. медицина на доказателствата (evidence-based medicine) трябва да формират основите на развитието на лечебната стратегия във всяка област на клиничната медицина

Базирайки се върху принципите на медицината на доказателствата, **съвременното лечение на СН не се концентрира само върху симптоматичното повлияване, но се фокусира и върху възможността за повлияване на процесите, допринасящи за еволюцията на асимптомната сърдечна дисфункция в симптоматична сърдечна недостатъчност. Следователно терапията на СН трябва също да има за цел моделирането на прогресията на СН и респективно – понижение на смъртността.** Разбира се, това са бавни процеси, които изискват време. **Техните резултати се изявяват след определен период, за разлика от резултатите на чисто симптоматичното лечение. Добре е лечението на СН да бъде индивиду-**

**гуализирано, с ясно дефинирани краткосрочни и дългосрочни цели.** Тъй като СН е много сложен комплексен синдром, терапевтичният подход се нуждае от няколко определени стратегии в комбинация с различни таргетни механизми за въздействие. По принцип терапевтичният подход към СН е мултиплен, включващ общи мерки, фармакологично лечение, механични средства и хирургически интервенции. Ясно е, че тези различни методи обикновено не се прилагат при всеки един пациент. Необходимо е проследяване на клиничното състояние на конкретния болел, което би позволило по-гъвкаво модифициране и индивидуализиране на терапевтичния режим. Разбира се, не трябва да се забравя, че съществуват регионални различия. Тези различия се дължат например на вариации в етиологията на заболяванията, водещи до поява на СН, както и на здравните ресурси в дадената държава и на нейното население.

През 2001 г. Комитетът за изграждане на практически насоки и стратегия към Европейското кардиологично дружество (*Task Force Report – ESC – 2001*) обобщил в свой документ, че целите на провежданото лечение при болни със СН са аналогични на целите на лечение на всяко друго заболяване въобще и дефинира основите на някои общи принципи: **1. Профилактика** и/или контрол на заболяванията, които водят до развитие на сърдечна дисфункция и сърдечна недостатъчност и профилактика на прогресията на сърдечната недостатъчност при вече установена сърдечна дисфункция; **2. Заболеваемост** – поддържане или подобряване на качеството на живота на пациентите; **3. Смъртност** – повишаване на продължителността на живота. Според същия документ профилактичната насока трябва да бъде винаги първа цел. Профилактирането на СН може да елиминира рано различни причини, водещи до миокардно увреждане, включително някои рискови фактори за коронарна болест или артериална хипертония.

## Лечение на сърдечната недостатъчност

Съвременното лечение на СН включва различни методи: нефармакологично и фармакологично лечение, използване на механични средства, а така също и хирургично лечение.

## ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СН, БАЗИРАНО НА ПРИНЦИПИТЕ НА МЕДИЦИНАТА НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

Фармакологичното лечение се основава на използването на няколко групи медикаменти: сърдечни гликозиди, диуретици, вазодилатативни агенти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), алдостерон-рецепторни антагонисти, бета-адренорецепторни блокери (бета-блокери), ангиотензин II-рецепторни антагонисти (АРБ), антикоагуланти, антиаритмични препарати.

Основните цели на фармакологичното лечение на СН в най-ранния период на модерната кардиология, в който се възприемат принципите на хемодинамиката, са две: повишаване на миокардния контрактилитет – сърдечни гликозиди, и подобряване на сърдечната функция чрез понижаване на след- и на преднатоварването на сърцето – вазодилатативни медикаменти и диуретици.

### Дигиталисови гликозиди

Дигиталисовите гликозиди са най-старите медикаменти, използвани за лечение на СН. Независимо от това, и днес ролята им остава противоречива. Малко са проучванията с дигиталисови гликозиди до последното десетилетие, които да са достатъчно големи и да притежават основните компоненти, задоволяващи съвременните изисквания. Поради тази причина техните резултати са неубедителни и не могат да предложат категорично заключение относно ползата от приложението на тази група препарати.

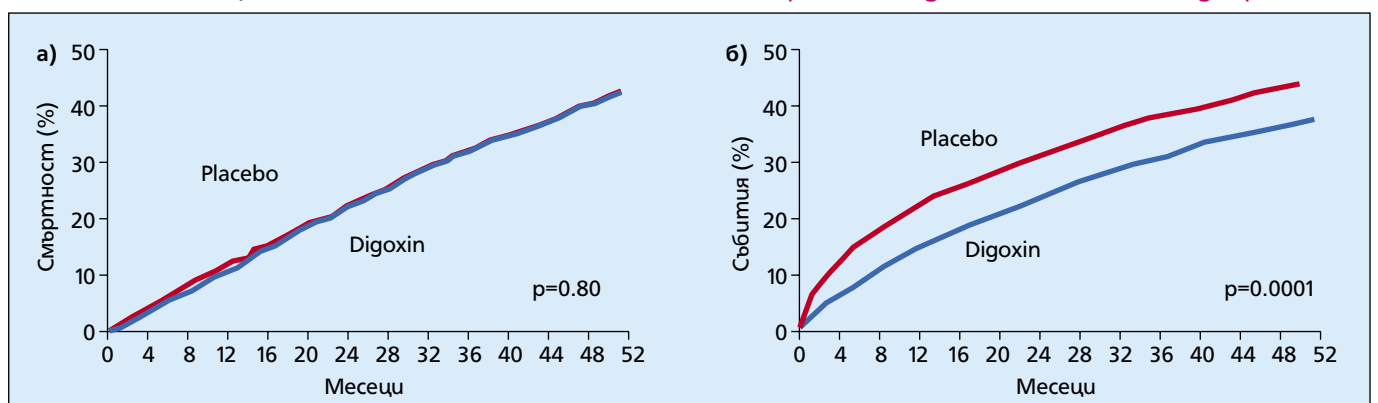
През 1969 г. е проведено едно от първите изследвания (*Starr and Luchi*), чиято основна цел е да проучи ползата от приложението на дигиталисови препарати за лечение на болни в синусов ритъм и със СН. Резултатите обаче са недостатъчно убедителни и не могат да бъдат интерпретирани в светлината на съвременните ни представи. Много по-късно Arnold et al. (1980) прави анализ на хемодинамичните резултати от изследване, при което оценката се извършва след прекратяване на лечението на дигиталис. Установява се, че ако се преустанови лечението с дигиталисови препарати, сърдечният индекс намалява, а диастолното налягане на пълнене на лявата камера се повишава.

През 1982 г. JL Fleg et al. доказват, че приложението на дигиталис води до подобряване на левокамерната функция, но това не корелира с подобряване на времето на натоварване. Данните, получени от тези проучвания, сочат, че ефектът от приложението на дигоксин върху общата смъртност е неутрален, но намалява значимо броят на хоспитализациите в сравнение с плацебо (фиг. 1).

Три проучвания със сходен дизайн (оценка на резултатите след прекратяване на лечението с дигоксин) показват, че за период от 3 до 6 месеца по-малка част от пациентите, лекувани без прекъсване с дигоксин, имат влошаване на симптомите на СН и поддържат по-висок функционален капацитет и фракция на изтласкване на лявата камера (*DiBi-anko et al, 1989; PROVED trial, 1993; M. Packer et al, 1993*). Нито едно от тях обаче не предоставя информация за ефектите на дигоксина върху преживяемостта на пациентите със СН. Проучванията *PROVED (1993)* и *RADIANCE (1993)* изследват ефекта на дигоксин срещу плацебо при болни със СН II и III ФК по Ню Йоркската класификация. Резултатите и на двете проучвания показват, че приложението на дигоксин води до подобряване на клиничната симптоматика в сравнение с плацебо. За съжаление, двете проучвания са силно критикувани поради структурата и дизайна си и не са достатъчно информативни по отношение на групите големи цели.

Едно от най-големите съвременни проучвания, изучаващи приложението на дигоксин при болни със СН, е т.нар. *DIG trial (1997)*. Включени са 6800 пациенти с исхемична и неисхемична кардиопатия и с лека до средностепенна СН. Това проучване показва недвусмислено, че дигоксин категорично има неутрален ефект върху преживяемостта. В същото проучване е установено, че дигоксин намалява броя на хоспитализациите по повод на СН (28%), но намалението на хоспитализациите по различни причини (*all-cause admissions*) е много малко (6%). Изследователите установяват, че лечението с дигоксин на болни в синусов ритъм има по-голям ефект, ако тези пациенти са с изразени симптоми на СН и не отговарят добре на лечение с диуретици и АСЕ-инхибитори (фиг. 2).

Обобщаването на резултатите от клиничните проучвания с дигиталисови препарати при болни със СН би могло да бъде представено по следния начин: 1) липсват доказателства за подобряване на



Фиг. 1. а) Ефектът на Дигоксин върху общата смъртност при болни със СН е неутрален. б) Лечението с Дигоксин редуцира значимо броя на хоспитализациите

Starr and Luchi	Arnold and al.	Fleg H. et al.	PROVED Radiance	DIG
1969 г.	1980 г.	1982 г.	1993 г.	1997 г.

Фиг. 2. Проучвания с дигиталисови гликозиди за лечение на сърдечна недостатъчност

преживяемостта; 2) нискостепенното понижение на риска от смърт от СН отстъпва на заген план поради увеличението на риска от смърт по други причини; 3) приложението на дигиталисови гликозиди води до намаление на броя на хоспитализациите поради СН; 4) приложението на дигиталисови гликозиди подобрява клиничния статус и симптомите на СН, особено при пациенти с предсърдно мъжжение; 5) при болни в синусов ритъм дигоксин подобрява клиничния статус, ако е налице тежка систолна левокамерна дисфункция.

Така или иначе, от съвременна гледна точка ефектът от приложението на дигиталисови гликозиди при пациенти със СН се смята за противоречив. Има аспекти, които се нуждаят от изясняване: например определяне на безопасната и ефективна доза на дигоксин при лечение на СН, уточняване на ефектите от комбинацията дигоксин + бета-блокери и др.

### Диуретици

Една от основните цели при лечението на сърдечната недостатъчност е облекчаването на симптомите и подобряване на качеството на живота. Диуретиците са доказано най-ефикасните медикаменти при болни с белодробен или периферен застои. Все още обаче не е известно влиянието на диурезата върху прогнозата на болни със сърдечна недостатъчност.

Основните проучвания анализират ефектите на диуретиците върху симптоматиката (фуросемид – 1987, тораземид – 1990, муцолимин – 1985) и ясно демонстрират редукция на клиничните изяви на сърдечната недостатъчност. Приложени самостоятелно или с други медикаменти, диуретиците подобряват физикалния капацитет и самочувствието на болните (IS Anand et al., 1991; B. Silke et al., 1993). Проучвания с диуретици доказват, че изключването им от терапевтичната схема води до възстановяване на симптоматиката (EP Walma et al., 1997; R Andrews et al. 1997). Подобни резултати се наблюдават и ако диуретиците се заместят с АСЕ-инхибитори (WC Grinstead et al., 1994) при пациенти със средностепенна сърдечна недостатъчност. При пациенти с лекостепенна СН обаче диуретиците могат да бъдат елиминирани за различен период от време без да се стигне до възстановяване на симптоматиката. При болни с лекостепенна СН включването на АСЕ-инхибитори е подходящо решение, особено ако болните никога не са имали епизод на белодробен оток.

Друго интересно проучване, завършило през 2000 г., е TORIC trial, в което се сравняват ефектите на тораземид срещу ефектите на фуросемид по отношение на влиянието върху смъртността при пациенти със СН. Данните сочат, че сърдечната и общата смъртност е сигнификантно по-ниска при болни-

те, лекувани с тораземид. Независимо от ограниченията на това проучване, резултатите допускат, че тораземид има протективен ефект по отношение на смъртността. Разбира се, необходимо е провеждането на още допълнителни изследвания, които да установят оптималния начин на използване на бримковите диуретици. Новосинтезираните диуретици с висока и непроменлива бионаличност биха могли да бъдат добра алтернатива на конвенционалните препарати поради по-високата ефективност по отношение понижението на честотата на декомпенсационните епизоди. Те биха могли също така да допринесат за намаляване на честотата на рехоспитализациите. Развитието на още по-нови класове агенти с диуретичен потенциал, например ендопептидазните инхибитори или аргининвазопресин-антагонистите, са също перспективни при лечението на СН.

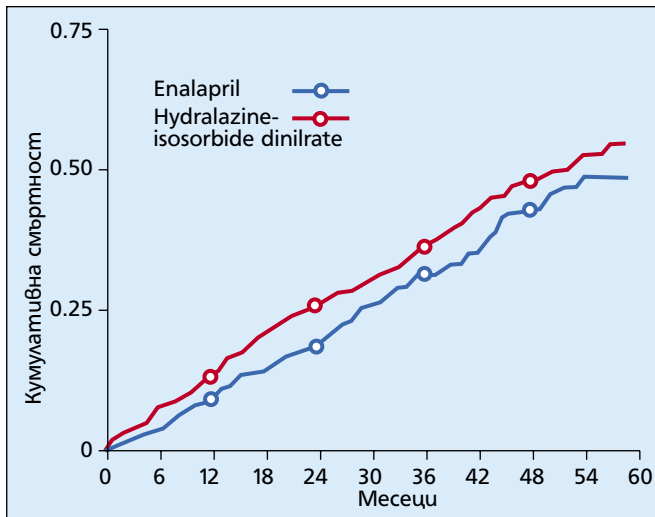
Обобщенията данни от относително малките проучвания с диуретици при болни със СН оформят два основни изводи: диуретиците са изключително ефективни по отношение повлияването на симптоматиката и подобряването на качеството на живота и са не по-малко ефективни от АСЕ-инхибиторите при подобряване на симптомите при болни с лекостепенна СН.

### Вазодилататори

Първото значимо проучване на приложението на вазодилатативни медикаменти при лечението на СН е Veterans Administration Heart Failure Trial (V-HeFT-I). Това е рандомизирано проучване с хидралазин + изосорбид динитрат и празозин, сравнени с плацебо, публикувано през 1986 г. V-HeFT-I играе възлова роля, тъй като показва възможността да се провеждат проучвания за изучаване на смъртността при СН и освен това за първи път се допуска хипотезата, че преживяемостта може да се подобри чрез медикаментозно лечение. Предполага се, че основният механизъм, осигуряващ полза от лечението с хидралазин и нитрати, е хемодинамичен и е резултат от балансирано намаление на левокамерното пред- и следнатоварване. Данните от проучването сочат, че преживяемостта е по-голяма при пациентите, лекувани с хидралазин + изосорбиддинитрат. Впоследствие обаче се оказва, че резултатите от V-HeFT-I представляват единственото доказателство за ползата от приложението на вазодилататори при болни със СН. Този факт поражда съмнението, че вазодилататорите не са толкова полезни, колкото се допуска, и показва, че подобряването на преживяемостта вероятно не се влияе единствено от хемодинамичните фактори.

През 1991 г. е проведено проучването V-HeFT-II, което изучава приложението на хидралазин + изосорбиддинитрат спрямо еналаприл при болни със СН II и III ФК, както и приложението на епопростенол спрямо плацебо при болни със СН III и IV ФК. Данните от това изследване показват, че приложението на еналаприл е свързано с по-голяма преживяемост на болните в сравнение с хидралазин + изосорбиддинитрат, а прогнозата за групата болни, лекувани с епопростенол, е по-лоша в сравнение с плацебо. Налага се изводът, че вазодилататорите (хидрала-

зин) увеличават смъртността (фиг. 3). Подобни са данните и на проучването PROFILE (1993 г.), в което болните получават флосеквинан или плацебо. В това проучване се дискутира възможната дисоциация между влиянието на медикаментите върху симптоматиката и преживяемостта.



Фиг. 3. Кумулативна смъртност в проучването VHeFT II

Крайните изводи, получени от проучванията с вазодилататори и отнесени към съвременните схващания, допускат приложението на тези агенти като допълнително лечение на СН. Комбинацията хидралазин + изосорбиддинитрат може да се прилага като алтернатива при болни, при които приложението на АСЕ-инхибитори е контраиндицирано или не се толерира. При такива ситуации обаче през последните години се препоръчва използването на АРБ (например valsartan, 2001 г.) вместо вазодилататори. Счита се, че относително високи дози хидралазин (над 300 mg) в комбинация с изосорбиддинитрат (над 160 mg) без АСЕ-инхибитор могат да имат известен благоприятен ефект върху смъртността, но не и върху честотата на хоспитализациите по повод СН (JN Cohn et al.; 1986 г.). По-късните проучвания обаче не потвърждават еднозначно това твърдение. Нитропрепаратите биха могли да бъдат използвани при лечение на болни със СН и съпътстваща стенокардия и диспнея. При честа дневна употреба на нитрати обаче се наблюдава ранно развитие на хемодинамичен толеранс към тях, което налага периодична промяна в схемата.

Няма данни за доказана полза при самостоятелното използване на хидралазин или нитрати, добавени към основната терапевтична схема от други медикаменти (фиг. 4).

### Калциеви антагонисти

Началните малки рандомизирани проучвания с първите калциеви блокери не показват полза от при-

V-HeFT-I*	V-HeFT-II**	PROFILE***	Hy-C****
1986 г.	1991 г.	1993 г.	1995 г.

Фиг. 4. Клинични проучвания с вазодилататори за лечение на сърдечна недостатъчност. \* H+ISDN vs placebo; \*\* H+ISDN vs enalapril; Epoprostenol vs placebo; \*\*\* Flosequinan vs placebo; \*\*\*\* Hydralazine vs Captopril

ложението им и дори допускат увреждащ ефект при болни със СН. Въпреки че този неблагоприятен ефект на калциевите антагонисти би могъл да бъде свързан с негативното им инотропно действие, по-вероятно е той да се дължи на вазодилатацията и последващото невроендокринно активиране, което от своя страна довежда до екзацербация на СН. При проучване с дилтиазем се установява, че той би могъл да бъде безопасен, ако се прилага едновременно с АСЕ-инхибитор, тъй като се допуска известен синергизъм между тях.

Проучвания с по-нови класове калциеви антагонисти, приложени успоредно с АСЕ-инхибитори, показват, че използването на тези калциеви антагонисти може да има и благоприятен ефект. В изследването V-HeFT-III (1997 г.) се установява полезното действие на фелодипин по отношение на симптоматиката в сравнение с плацебо. Резултатите от проучването PRAISE (1996 г.), в което са включени болни само в III и IV ФК СН, показват значимо понижение на смъртността при болните, лекувани с амлодипин ( $p < 0,07$ ). Резултатите показват още, че при болните с клинично изявена СН, която не се дължи първично на ИБС, смъртността се понижава при приложение на амлодипин. При болните със СН и ИБС обаче не се отбелязва никаква промяна в преживяемостта. Проучването PRAISE-II (2000 г.) включва болни със СН, резултат от лвокамерна систолна дисфункция, при които наличието на коронарна болест се изключва чрез ангиография. Началните данни носят известна информация за благоприятен ефект от приложението на амлодипин върху смъртността.

В проучването MACH-1 (Mortality assessment in congestive heart failure) се сравнява ефективността на плацебо с мибефрадил (калциев антагонист без директен негативен инотропен ефект). Не се доказва значима разлика в преживяемостта между двете групи болни, но се установява голям брой странични ефекти в резултат от взаимодействието на мибефрадил с други медикаменти.

Общата тенденция, установена при проучванията с калциеви антагонисти при болни със СН (фиг. 5), е, че медикаментите от тази група имат слаб ефект по отношение на преживяемостта, облекчаването на симптоматиката и честотата на хоспитализациите. Амлодипин може да бъде използван при болни със СН, но без данни за тежка коронарна болест. Специална полза по отношение на смъртността се отбелязва при използването на амлодипин при пациенти със СН и хипертония (PRAISE I и II).

Обобщението на резултатите от проучванията, анализиращи ефектите на сърдечните гликозиди, диуретиците, вазодилататорите и калциеви-

MDPT*	PRAISE**	V-HeFT-III***	PRAISE-2+ OPTIME-CHF+ ALL-HAT****
1991 г.	1996 г.	1997 г.	2000 г.

Фиг. 5. Проучвания с калциеви антагонисти за лечение на сърдечна недостатъчност.

\* Diltiazem vs placebo; \*\* Amlodipine vs placebo; \*\*\* Felodipine vs placebo; \*\*\*\* Felodipine, amlodipine vs placebo

те антагонисти при болните със СН води до следните големи изводи:

1. **Повишението на контрактилитета и понижението на след- и преднатоварването могат да допринесат за появата на впечатляващо краткотрайно хемодинамично подобрение с подобрение на симптоматиката и отчасти на функционалния капацитет.**
2. **Тези групи медикаменти нямат доказан благоприятен ефект върху прогнозата, а някои от тях дори водят до влошаването ѝ.**
3. **Потенциалът им за поддържане на продължителна полза от лечението е ограничен.**

Съвременните изисквания към лечението на СН включват като основна цел не само повлияването на симптоматиката, но и възможността за понижение на смъртността и прогресията на заболяването. Следователно, днес хемодинамичното подобрение не е основната и единствена цел на лечението на СН. Хемодинамичното подобрение не е също така и критерий за селекция на зозата или медикамента в схемата на лечението. Променена е концепцията за патофизиологията на СН, която не се разглежда механично само като определено хемодинамично състояние. Сърдечното ремоделиране, което води до камерна дилатация и повишение на стреса, причинява и прогресията на СН. Налице са доказателства, че активацията на невроендокринната система (РААС, симпатиковата нервна система, натриуретични пептиди, ендотелин и вазопресин) играе ключова роля в прогресията на СН. Следователно сърдечната недостатъчност би могла да се разглежда и като ендокринно заболяване. Налице са клинични и научни доказателства, които подкрепят тезата, че инхибицията на неврохормоналната активация е важен пункт в лечението на СН. Тази цел изглежда постижима чрез въвеждането на АСЕ-инхибитори, бета-блокери, алдостеронови рецепторни антагонисти, ангиотензин II-рецепторни блокери за лечение на СН.

### АСЕ-инхибитори

Най-голям брой проучвания са ангажирани с оценката на АСЕ-инхибиторите при лечението на СН (фиг. 6). Началото на настоящата ера на проучвания при СН е положено с Sartopril-Multicenter Study (1983 г.), в което е установено, че функционалният капацитет и симптоматиката могат да бъдат повлияни благоприятно. В проучването не се прави анализ на смъртността; това е извършено по-късно, когато за първи път се установява, че АСЕ-инхибиторите подобряват преживяемостта.

Резултатите от проучването CONSENSUS (1987г.), изучаващо ефекта на еналаприл при болни тежкостепенна СН, следват "по петите" публикациите на проучването V-HeFT. Проучването е рандомизи-

рано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано. Данните показват, че дори в един относително кратък период на проследяване се наблюдава маркантно подобрение на преживяемостта. Това е изследване, които убедително доказва, че един АСЕ-инхибитор може да удължи преживяемостта на пациентите с тежкостепенна СН, успоредно с хемодинамичното им подобрение. Така до края на осемдесетте години два трапевтични подхода (хидралазин + нитрат и еналаприл) са доказали своята ефективност по отношение удължаването на продължителността на живота на болните, чиито симптоми не се повлияват от продължаващото лечение с дигиталис и диуретици. V-HeFT-II, както беше споменато по-горе, продължава изследванията, сравнявайки ефектите на вазодилататорите с еналаприл. Получените резултати недвусмислено потвърждават водещата позиция на еналаприл по отношение облекчаването на симптоматиката и удължаването на преживяемостта.

Проучването SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) оценява ефекта на еналаприл при пациенти с ниска фракция на изтласкване на лявата камера (< 35%), разпределени в две групи: болни с изявена симптоматика, независимо от лечението с дигиталис и диуретици (симптоматично рамо на проучването) и клинично асимптомни пациенти (профилактично рамо в проучването). Преживяемостта, както и честотата на нефаталните сърдечно-съдови усложнения, значимо се повлияват от приложението на еналаприл при симптомните пациенти (намаление на смъртността 16 %). По-голяма преживяемост се отбелязва при пациентите от профилактичната група (фиг. 7).

В проучването SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement, 1992 г.*) се анализират ефикасността от приложението на каптоприл за профилактика на развитието на симптомна СН при болни с остър МИ и левокамерна дисфункция (ФИ < 40 %). Данните показват, че рискът от клинично влошаване е значимо намален при болните, лекувани с АСЕ-инхибитор.

Специален интерес представлява проучването AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy Study, 1993 г.*), в което се оценява приложението на АСЕ-инхибитор в острата фаза на миокарден инфаркт при болни със симптомна СН и се проследява влиянието му върху смъртността. Данните показват намаление на смъртността с 27 % за период на проследяване от 15 месеца. Подобни са резултатите и от проучването TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation Study, 1995 г.*). Изследователите установяват, че продължителното лечение с трандолаприл при пациенти с намалена левокамерна функция, стартирано рано след настъпването на миокарден инфаркт, значимо редуцира риска на общата смъртност, смъртността от сърдечно-съдови причини, внезапната сър-

	V-HeFT-II	SAVE				
CONSENSUS	SOLVD	MHFT	AIRE	TRACE	NETWRK	ATLAS
1987 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1995 г.	1996 г.	1998 г.

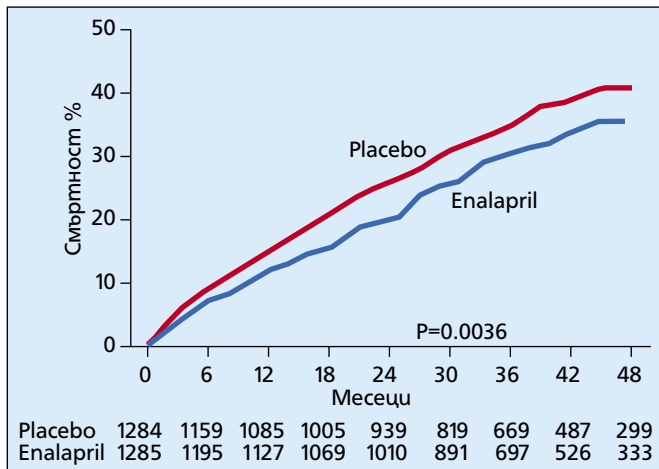
Фиг. 6. Проучвания с АСЕ – инхибитори при болни със СН и левокамерна дисфункция.

Голям брой големи контролирани клинични проучвания демонстрират полза по отношение на смъртността от приложението на АСЕ-инхибитори при болни със СН и влошена левокамерна функция

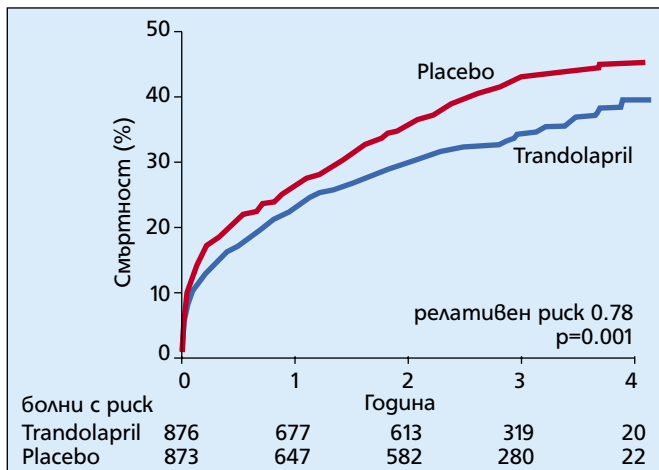
гечна смърт и развитието на тежка СН (фиг. 8).

Проучван е и въпросът за приложение на ниски дози АСЕ-инхибитор и оценка на влиянието им върху смъртността при болни със СН / ФК II – IV и фракция на изтласкване < 30 % (ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril on Survival, 1998 г.) Анализът на резултатите посочва, че високите дози лизиноприл (32,5 – 35,0 mg дневно), в сравнение с ниските дози от същия медикамент (2,5 – 5,0 mg дневно), забавят или намаляват честотата на хоспитализациите по повод на влошаване на СН. Изказва се хипотезата, че АСЕ-инхибиторите, използвани при болни със СН, водят не само до забавяне на процесите на левокамерно ремоделиране, но също така и редуцират честотата на исхемичните миокардни усложнения и вероятно честотата на възникване на аритмии. Конкретно високите дози лизиноприл се свързват с по-нисък риск от смърт или хоспитализация по различни причини ( $p=0,002$ ), както и от смърт или хоспитализация поради влошаване на симптоматиката на СН ( $p<0,001$ ). Използването на високи дози лизиноприл удължава периода до настъпване на смърт по различни причини и хоспитализацията за СН със средно 7,1 месеца.

Мета-анализ на 12 763 болни с левокамерна дисфункция и/или СН (2000 г.) доказва, че приложението на АСЕ-инхибитори значимо намалява смърт-



Фиг. 7. Кумулативна смъртност в проучването SOLVD (симптоматични пациенти от терапевтичната група)



Фиг. 8. Кумулативна обща смъртност при болните, лекувани с трандолаприл или плацебо

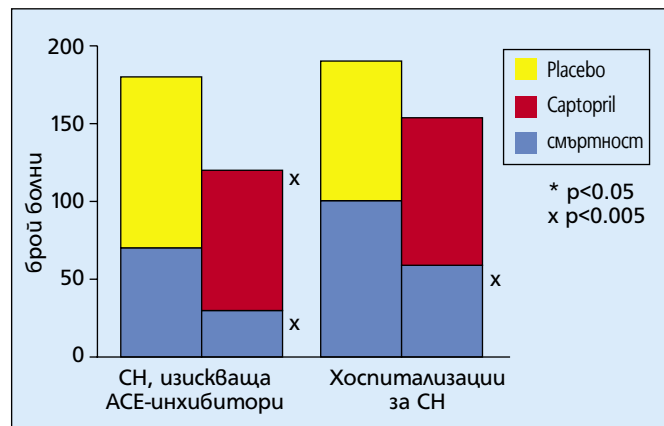
ността, хоспитализациите за СН и честотата на реинфарктите, независимо от основното лечение с диуретици, аспирин или бета-блокери (фиг. 9). Ползата се запазва като тенденция за целия спектър на левокамерна функция в момента на включването на пациентите в проучванията. Най-благоприятен ефект се наблюдава при болните с тежкостепенна сърдечна недостатъчност. АСЕ-инхибиторите значимо увеличават преживяемостта при болни с белези или симптоми на СН по време на острата фаза на миокарден инфаркт, дори и ако симптомите имат преходен характер.

Обобщението на резултатите от различните проучвания за приложение на АСЕ-инхибиторите при лечение на СН води до следните заключения: **АСЕ-инхибиторите подобряват преживяемостта, подобряват белезите и симптомите на СН, ефективни са при всички степени на СН, забавят прогресията на изявената СН, както и на асимптомната левокамерна дисфункция до момента на нейната клинична изява. Проучванията доказват също така, че АСЕ-инхибиторите имат полезен ефект върху хемодинамиката, симптоматиката и смъртността при пациенти със СН, свързани с механизма на тяхното действие: потискане на симпатиковата активност и повишаване нивото на брадикинина (неврохуморално действие), вазодилатативна активност (хемодинамично действие), потискане на процесите на левокамерното ремоделиране (кардиопротективно действие).**

### Бета-блокери

Наблюдава се процес на активно и непрекъснато набиране на данни, които да докажат необходимостта от използването на бета-блокери в кардиологичната практика при лечение на болни със СН (фиг. 10).

Едно от първите рандомизирани изследвания с бета-блокери, включени след миокарден инфаркт (P/D Snow et al., 1965 г.), отбелязва намаление на риска от прогресиране към СН. Впоследствие основни проучвания с бета-блокери, приложени при пациенти след миокарден инфаркт, последователно доказват, че степента на понижение на риска от настъпване на смърт е една и съща както при болните със СН, така и при останалите, но тъй като при тях е и много по-висок рискът от смърт, абсо-



Фиг. 9. Смъртност и заболяемост при болни със СН

лътната полза при същата група е и много по-голяма.

През последните 25 години голям брой проучвания изследват ефектите на бета-блокери при болни със СН. По-голяма част от мета-анализите доказват значимо понижение на заболеваемостта и смъртността след приложение на бета-блокери при СН. Например проучването CIBIS-II (1999 г.) е преустановено през март 1998 г. поради рано и ясно потвърждение на благоприятните ефекти от приложението на бета-блокери върху честотата на смъртността. Големи плацебо-контролирани и рандомизирани проучвания с бета-блокери карведилол (CARVEDILOL – US, 1996, ANZ Trial, 1997, MOCHA Group trial, 1996) потвърждават дългосрочния ефект от приложението на препарата при болни със СН върху намаляването на общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност, внезапната смърт и смъртността от прогресиране на СН при пациенти във II – IV ФК.

Данните от постинфарктните проучвания с бета-блокери и специално от ANZ Trial (1997 г.) сочат, че пациенти със симптомна левокамерна дисфункция (леко- до средностепенна) имат изключителна полза от приложението им.

Допуска се, че приложението на бета-блокери може да доведе до начална екзацербация на сърдечната недостатъчност, главо при болни в NYHA клас IV. Обаче при една малка група болни с тежкостепенна СН в проучването CIBIS – I приложението на бисопролол оказва благоприятен ефект върху смъртността. Положителните резултати от приложението на бисопролол са доказани и потвърдени у от CIBIS – II (1999 г.).

Мета-анализ на 18 проучвания с бета-блокери при СН е реализиран и публикуван през 1998 г. Резултатите могат да се обобщят по следния начин: понижение на риска за настъпване на смърт с 32%, понижение на риска за необходимост от хоспитализация по повод СН с 41 %, намаление на риска за заболеваемост и смъртност с 37 % в сравнение с плацебо, липсва или е налице лекостепенно подобрение на функционалния капацитет (табл. 1).

През 2000 г. завършиха няколко големи проучвания, които потвърдиха предшестващите резултати от приложението на бета-блокери при болни със СН по отношение на основните тенденции. В проучването MERIT-HF се изследва ефектът на метопролол CR/XL (форма с контролирано и удължено освобождаване), приложен еднократно дневно за профилактика на общата смъртност при 3991 болни със СН във ФК II - IV, както и тенденцията за хоспитализациите и качеството на живота им. Резул-

татите са положителни по отношение на почти всички параметри.

Специално внимание заслужава подгруповият анализ на 795 пациенти с тежкостепенна СН и фракция на изтласкване на лявата камера < 0,25 %, при които се установява намаление на общата смъртност с 39 %, намаление на броя на хоспитализациите с 45 %, добра поносимост към метопролол CR/XL.

През 2000 г. беше публикувано и проучването RESOLVD-Stage II, в което се анализира ефикасността и поносимостта на метопролол CR при пациенти с исхемична и дилатативна КМП, прибавен към ACE-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер. Данните показват намаление на хоспитализациите поради различни причини, вкл. и поради СН, намаление на честотата на смъртността, положителна динамика в помпените показатели на лявата камера.

Проучването COPERNICUS също посочи някои свои предварителни резултати от сравнителния анализ от приложението на плацебо и карведилол при болни с тежкостепенна СН (2001 г.). Промъква се идеята, че не е подходящо да се прекратява лечението с бета-блокери при болни с влошаваща се СН, докато не бъде доказано, че всички останали възможности са изчерпани ефективността си.

Друго голямо и със сериозно значение изследване, чиито окончателни резултати бяха представени през 2001 г., е CAPRICORN (включващо 1959 болни с

#### Мета-анализ на 18 проучвания при болни със СН, лекувани с бета-блокери /ББ/

Основни клинични цели	Nº	Odds ratio	CI 95%
Смъртност			
Всички проучвания	16	0.68a	0.53-0.88
Селективни ББ	7	0.84	0.61-1.16
Неселективни ББ	11	0.51bc	0.34-0.75
Хоспитализации за СН			
Всички проучвания	18	0.59b	0.48-0.74
Селективни ББ	7	0.58b	0.43-0.77
Неселективни ББ	11	0.62a	0.44-0.87
Обща крайна цел			
Всички проучвания	9	0.63b	0.51-0.76
Селективни ББ	2	0.68a	0.52-0.89
Неселективни ББ	7	0.56b	0.41-0.75

Табл. 1. Селективни бета-блокери = бисопролол, метопролол или небивилол; Неселективни бета-блокери = буциндолол или карведилол; Обща крайна цел = смъртност по всяка причина + хоспитализации за СН;  $A_p < 0,01$  vs плацебо;  $b_p < 0,001$  vs плацебо;  $c_p < 0,05$  vs селективни бета-блокери.

						COPERNICUS	
						RESOLVD stage II	CARMEN
MDC	CIBIS I	CARVEDILOL US	ANZ Trial	CIBIS II	MERIT – HF	CAPRICORN	
1993 г.	1994 г.	1996 г.	1997 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	

Фиг. 10. Контролирани клинични проучвания с бета блокери за лечение на сърдечна недостатъчност.

MDC – Metoprolol vs плацебо при II/III ФК; CIBIS I – Bisoprolol vs плацебо при II/III ФК; CARVEDILOL US – Carvedilol vs плацебо при II/III ФК; ANZ Trial – Carvedilol vs плацебо I/II ФК; CIBIS II – Bisoprolol vs плацебо при III/IV ФК; MERIT – HF – Metoprolol vs плацебо при II/III/IV ФК; RESOLVD stage II – Metoprolol CR плюс АРБ vs плацебо; CAPRICORN – Carvedilol vs плацебо; CARMEN – Carvedilol + enalapril, carvedilol or enalapril vs плацебо; COPERNICUS – Carvedilol vs плацебо

доказан миокарден инфаркт и левокамерна фракция на изтласкване, по-малка от 40%). Оценява се продължителността на ефекта на карведилол спрямо плацебо. Данните сочат към ползата от приложението на карведилол при болни с ИБС след МИ по отношение на сърдечно-съдовата смъртност, честотата на нефатален МИ, общата смъртност.

През 2001 г. беше представен дизайнът и целите на CARMEN (*Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial*). Оценява се хипотезата за ползата от приложението на карведилол като монотерапия при СН в сравнение с монотерапия с АСЕ-инхибитор. Резултатите се очакват с интерес, тъй като ще бъде даден отговор на много сериозни въпроси.

**Обобщаването на данните от известните досега проучвания потвърждава полезния ефект на бета-блокери по отношение на хоспитализациите, общата и сърдечно-съдова смъртност, внезапната сърдечна смърт, параметрите на левокамерната функция.** Въпреки тези впечатляващи резултати по отношение на смъртността и хоспитализациите, ефектът на бета-блокери като цяло не е ясно установен. В едно от големите проучвания с буциндолол (BEST – *The beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators, 2001 г.*) не се доказва полза по отношение на преживяемостта. До този момент положителни ефекти по линия на всички параметри са доказани само за бизопролол, карведилол и метопролол CR! Директно сравнение на различни бета-блокери се провежда в момента в проучването COMET (метопролол спрямо карведилол). По-нататъшни изследвания са необходими за уточняване на ролята на бета-блокери при някои гемографски групи: възрастни пациенти над 75 години (в момента се провежда проучване с подобна цел – SENIORS), болни с предсърдно мъждене и други. Не са ясно дефинирани и оптималните дози на отделните бета-блокери при болни със СН. Необходимо е също така да бъде анализиран ефектът от приложението на бета-блокери при пациенти със СН, но с нормална систолна функция на лявата камера. Очаква се през следващите години да се постигне яснота по отбелязаните въпроси.

### **Алдостерон-рецепторни антагонисти**

Въпреки че алдостеронът е навлязъл в медицинската практика като диуретичен агент с приложение във високи дози, изследванията показват, че играе важна роля и в патофизиологията на СН: индуцира съдовата и миокардната фиброза, симпатиковата активация, парасимпатикова инхибиция и барорецепторна дисфункция. АСЕ-инхибиторите имат недостатъчен блокиращ ефект върху активността на циркулиращия алдостерон.

RALES (1999 г.) изследва приложението на ниски дози спиронолактон в комбинация с АСЕ-инхибитор и бримков диуретик за повлияване на смъртността. Резултатите показват, че приложението на спиронолактон подчертано и прогресивно подобрява преживяемостта при болни с напреднала СН (ФК II или IV). Този ефект се наблюдава независимо от етиологията на заболяването. Наблюдава се намаление на прогресията на СН и на честотата на внезапна

та сърдечна смърт.

В момента се провежда друго голямо проучване – EPHEBUS, което оценява приложението на друг алдостерон-рецепторен антагонист – еплеренон, и неговото влияние върху смъртността при пациенти със СН след остър миокарден инфаркт.

### **Ангиотензин II-рецепторни блокери**

Налице са няколко причини, поради които приложението на медикаментите от групата на ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ) би могло да играе ключова роля в лечението на СН. Ангиотензин II предизвиква промени, които водят до прогресията на СН, включително вазоконстрикция, натриево и водно задръжка, симпатикова активация, клетъчно разрастване, формиране на супероксидни радикали. Всички тези негативни ефекти на ангиотензин II се медицират посредством свързването му с АТ<sub>1</sub>-рецепторите. Следователно блокирането на тези рецептори може да доведе до намаляване на сърдечното следнатоварване, подобряване на левокамерната систолна функция и атенюване на левокамерната дилатация. Едновременно с тези ефекти се наблюдава рефлекторно повишение на нивата на циркулиращия ангиотензин II, което от своя страна индуцира хиперстимулация на АТ<sub>2</sub>-рецепторите с краен резултат повишено освобождаване на азотен окис и активация на антимитотичния процес. Всички тези прояви без съмнение са от полза при лечението на СН.

Най-ранни данни за ефектите на АТ<sub>1</sub>-рецепторната блокада при болни със СН са получени от в проучването ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly, 1997 г.*). Проучването включва 722 възрастни болни и сравнява ефикасността и поносимостта на лозартан с каптоприл. Резултатите показват пониска смъртност по различни причини при болните, лекувани с ангиотензин II-рецепторен блокер в сравнение с болните, лекувани с АСЕ-инхибитор (4,8 % спрямо 8,7 %;  $p = 0,035$ ). Подобренето на функционалния клас, честотата на хоспитализациите по повод СН и епизодите на хипотензия обаче са с еднаква честота и при двете групи болни. По-голям брой болни са отпаднали от групата, лекувана с каптоприл, поради непоносимост към медикамента.

По-нататъшна важна стъпка към по-големи проучвания е изследването RESOLVD (*Randomised Evaluation of Strategies in Left Ventricular Dysfunction, 1999 г.*). Резултатите от това проучване отчитат тенденция към по-малък брой на смъртните случаи в групата, лекувана с еналаприл, но и при двете основни групи (еналаприл и кандезартан) ефектите върху левокамерната функция, левокамерните обеми и неврохормоналната активност са аналогични. Броят на усложненията е малък.

Независимо от обещаващите резултати от проучването ELITE, ELITE II (2000 г.) с включени 3152 болни не доказва значимо предимство от приложението на лозартан за намаляване на общата смъртност в сравнение с каптоприл. Това проучване остави без отговор няколко важни въпроса: 1) по-ефективни ли са ангиотензин II-рецепторните блокери в сравнение с плацебо за намаляване на забеле-

ваемостта и смъртността от СН?; 2) по-ефективна ли е комбинацията от ангиотензин II-рецепторен блокер с АСЕ-инхибитор спрямо монотерапия с АСЕ-инхибитор?; 3) ефективни ли са ангиотензин II-рецепторните блокери по отношение забавянето на прогресията на СН при пациенти със запазена левокамерна систолна функция?

Отговор на някои от поставените въпроси предостави проучването Val-HeFT (2001 г.), което сравнява ефекта от приложението на диован с плацебо при болни със СН ФК II-IV, без да се изключва конвенционалната терапия. Данните посочват, че значимо се повлиява общата смъртност, както и честотата на хоспитализациите. Наблюдава се обаче негативен ефект от приложението на АРБ при пациенти, при които в основната терапевтична схема фигурират бета-блокери. В проучването се анализират и ефектите от приложението на АРБ върху неврохормоналната активност, което е от особена важност за оценката на патофизиологичните промени при същите пациенти (фиг. 11).

В момента се провежда изследването SHARM, което се занимава с ефектите от приложението на АРБ (кандесартан) при пациенти със СН и левокамерна систолна или диастолна дисфункция, някои от които са лекувани с комбинация АРБ + АСЕ-инхибитор. Очаква се данните да станат известни след 1 г.

**Изводите от проведените до момента проучвания с АРБ биха могли да се формулират по следния начин: известните АРБ изглежда не превъзхождат АСЕ-инхибиторите при лечението на СН; АРБ вероятно са толкова ефективни, колкото и АСЕ-инхибиторите по отношение намалението на смъртността; няма разлика в степента на повлияване на общата смъртност при приложение на АРБ и АСЕ-инхибитори, единствено сигурен позитивен ефект за намаляване на смъртността и заболяемостта е доказан след приложение на диован; ефектът на АРБ върху симптоматиката е несигурен; АРБ се понасят по-добре от АСЕ-инхибиторите (по-добър комплайънс).**

Основавайки се на обективните данни, получени от големите съвременни проучвания (т. е. на дан-

ните от медицината на доказателствата), Европейското кардиологично дружество изгради съвременни насоки за медикаментозна терапия на болни със СН, публикувани в края на 2001 г. Новите насоки могат да бъдат групирани по следния начин: АСЕ-инхибиторите и бета-блокери придобиват основна роля в лечението на СН; АСЕ-инхибиторите са медикаменти на първи избор; вазодилататорите отстъпват на по-заден план, като за техни заместители се препоръчват АРБ (табл. 2).

## Бъдещите концепции в медикаментозното лечение на сърдечната недостатъчност

Динамиката в научните разработки очертава обещаващи нови аспекти в лечението на СН. Прегледват се поне 5 съвременни линии на терапевтично поведение, които биха могли да моделират смъртността и да забавят прогресирането на сърдечната недостатъчност: хормонално насочено лечение, вазопептидазни инхибитори, ендотелин-рецепторни антагонисти, цитокин-инхибитори, калциеви сензитайзери. Вазопептидазните инхибитори например блокират неутралната ендопептидаза и ангиотензин-конвертиращия ензим. Получените резултати демонстрират много добър хемодинамичен ефект върху животински модели. Цитокин-инхибиторите специфично повлияват действието на TNF, което би могло да повлияе и да блокира развитието на левокамерната дисфункция. Повечето от споменатите медикаменти са изпитани на предклинично ниво, а част от тях вече се апробират и в клинични проучвания. До този момент обаче все още няма ясен "победител" в състезанието за лечението на сърдечната недостатъчност.

ELITE*	RESOLVD**	ELITE II*	Val-HeFT***
1997 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.

Фиг. 11. Ангиотензин II-рецепторни блокери: от теорията към практиката. \* Losartan vs. captopril; \*\* candesartan vs. enalapril; \*\*\* valsartan vs. плацебо

### Препоръки за фармакологично лечение на СН: Европейско кардиологично дружество – насоки 2001

АСЕ-инхибитори	Терапия на първи избор при пациенти с ЛК ФИ % < 40-45 %. Прилагат се като монотерапия в отсъствие на задръжка на течността. При наличие на задръжка на течности да се използват в комбинация с диуретици.
Бета-блокери *	При всички пациенти с лека, средна или тежка степен на СН в резултат на исхемична или неисхемична причина към стандартна терапия с АСЕ-инхибитори и диуретици. При пациенти с ЛК-дисфункция след ОМИ.
Спиронолактон *	При пациенти с напреднала СН, независимо от вида на стандартната терапия.
Бримкови диуретици, тиазиди или К-задръжачи диуретици	Основна терапия при пациенти с обемно натоваарване /задръжка на течности/.
АРБ	При пациенти, които не толерират АСЕ-инхибитори. Не се препоръчват като съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори поради припокриване на ефектите.
Дигиталисови гликозиди	При пациенти с предсърдно мъждене и симптоматична СН.
Вазодилататори	Добавъчна терапия за лечение на стенокардия или остра диспнея. АРБ да се предпочитат пред вазодилататори.
Левозимендан+	За краткосрочно лечение на декомпенсирана СН. Данните сочат, че е по-безопасен за приложение от добутамин.

Табл. 2. \* Бета-блокери и ниски дози спиронолактон, включени в схемата през 2001 година, + левозимендан - нова индикация през 2001 година