

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ ИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА И НОВЫЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский институт, кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение

В 70-80-е годы были созданы лекарственные препараты более сильного, чем у сердечных гликозидов, кардиотонического действия, не вызывающие интоксикации, с быстрым развитием эффекта и отчетливым сосудорасширяющим компонентом. Негликозидные инотропные средства (НИС), как были названы эти препараты, включают различные вещества, вызывающие активацию адренорецепторов (катехоламинов). Упрощенную схему синтеза катехоламинов в организме можно представить следующим образом: тирозин — ДОПА — допамин — норадреналин — адреналин

Адреналин действует на α -, β_1 - и β_2 -адренергические рецепторы, что приводит к стимуляции сердечной деятельности, повышению ЧСС, дает минимальный прессорный эффект. Норадреналин, кроме вазоконстрикции в ответ на стимуляцию α -рецепторов, оказывает также и вазодилатирующее действие вследствие активации β_2 -адренорецепторов. ДОПА, а также допамин действуют на все 4 типа адренергических рецепторов, α -стимулирующее действие усиливается в результате высвобождения из депо норадреналина, который является их непосредственным предшественником. Такой широкий спектр действия обуславливает как положительные, так и многие отрицательные свойства препаратов.

Механизм действия β -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы представлен на схеме.

Инотропные средства — β_1 -адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы — увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ путем повышения его синтеза (активация аденилатциклазы при стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда) или нарушения разрушения (ингибирование фосфодиэстеразы III).

Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, ведущим к увеличению сократимости миокарда и ускорению его расслабления в диастолу.

Ингибиторы фосфодиэстеразы и β -адреномиметики увеличивают инотропную и улучшают диастолическую функцию сердца.

Все симпатомиметики влияют не только на β_1 -адренорецепторы миокарда, но и стимулируют α и β_2 -адренорецепторы сосудов. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению общего сосудистого периферического сопротивления и АД. Это свойство максимально выражено у несе-

лективных симпатомиметиков (допамин, адреналин, норадреналин), которые используются при тяжелых формах ХСН и особенно при острой СН со сниженным АД.

К селективным β_1 -адреномиметикам, мало влияющим на общее периферическое сосудистое сопротивление, относятся добутамин, добутрекс, ксамотерол и др. Они выпускаются в растворах и таблетках, что позволяет использовать их для длительного лечения ХСН.

Постоянный прием β_1 -адреномиметиков сопровождается снижением чувствительности β_1 -адренорецепторов, увеличением потребности миокарда в кислороде (на 25-30%), выраженным аритмогенным действием, что несколько нивелируется комбинацией с вазодилататорами. Ингибиторы фосфодиэстеразы, в отличие от β_1 -адреномиметиков, не только повышают инотропную функцию сердца, но и оказывают вазодилатирующее действие. К этим препаратам относятся амринон, милринон, эноксимон и др.

Благодаря снижению пред- и постнагрузки они не влияют на потребление миокардом кислорода, не вызывают тахифилаксии, не обладают выраженным аритмогенным свойством.

Длительное лечение β_1 -адреномиметиком (ксамотерол по 200 мг 2 раза в сутки) и ингибитором фосфодиэстеразы (милринон) неблагоприятно влияло на больных СН (PROMISE). Эти препараты, по-видимому, являются средствами выбора при кратковременном лечении СН. Они не могут быть альтернативой иАПФ и сердечным гликозидам при необходимости длительной поддерживающей терапии.

Выраженное положительное инотропное действие оказывают такие НИС, как ингибиторы фермента фосфодиэстеразы (амринон, милринон и др.) и симпатомиметические амины — стимуляторы β -рецепторов (допамин, добутамин, ибопамин, ксамотерол, преналтерол и др.).

Усиление сократимости и инотропизма миокарда осуществляется следующим образом.

1. Повышение внутриклеточного кальция
 - а) Повышение цАМФ:
 - стимуляция β -адреноблокаторов;
 - стимуляция аденилатциклазы;
 - ингибция фосфодиэстеразы III.
 - б) Механизм, не связанный с цАМФ:

Механизм действия β_1 -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы

- активация кальциевых каналов;
- активация натриевых каналов;
- инактивация калиевых каналов.

в) Мембранный насос:

- угнетение натрий-калиевой АТФазы;
- угнетение натрий-калиевого обмена.

г) Другие механизмы:

- стимуляция α -адренорецепторов.

2. Повышение чувствительности сократительных белков к кальцию

а) Усиление чувствительности миофиламентов к кальцию.

Ниже приводится классификация положительных инотропных средств (A. Vazzo, J. Papp, 1995).

I класс — положительное инотропное действие связано с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов с увеличением содержания в них цАМФ в результате:

IA — β -адренергической стимуляции, которая активирует G-протеин аденилатциклазы (добутамин);

IB — ингибции фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая снижает скорость катаболизма цАМФ. Ингибиторы ФДЭ (амринон, милринон) сочетают положительное инотропное влияние с вазодилатацией, отрицательное — с склонностью к аритмиям, способствуя увеличению летальности при длительном применении;

IC — прямой активации аденилатциклазы, т.е. они могут удлинять продолжительность потенциала действия, учащают сердечный ритм (форсколин);

ID — модуляции кальциевых каналов L-типа: электрофизиологические эффекты могут быть полностью устранены под влиянием нифедипина и других дигидропиридинов.

II класс — препараты, усиливающие внутриклеточную активность натрия:

IIA — торможение натрий-калиевого насоса. К ним относятся сердечные гликозиды, которые угнетают натрий-калиевую АТФазу, повышают уровень внутриклеточного натрия, уменьшают натрий-каль-

циевый обмен с повышением внутриклеточного содержания кальция, уменьшают содержание внутриклеточного калия;

ПВ — усиление трансмембранного притока натрия через вольтаж-чувствительные натриевые каналы. Эти препараты в клинической практике не применяются в связи с общей высокой токсичностью.

III класс — препараты, усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию (левосимендан, кимобендан, сульфамазол, адибендан). Не вызывают изменений трансмембранного градиента ионов, имеют свойства ингибиторов ФДЭ, редко вызывают аритмии, являются сенситизаторами кальция (экономичность, отсутствие повышения потребности в энергии, возможно некоторое ухудшение диастолической функции).

Левосимендан — увеличивает чувствительность миофибрилл к кальцию, который связан с тропонином С, что ведет к увеличению сократимости при его низких концентрациях. Препарат инактивирует калиевые каналы, ингибирует ток кальция, обладает антиишемическим эффектом, положительно влияет на нейрогормональные расстройства (снижение уровня норадреналина, эндотелина; аритмогенное действие препарата сопоставимо с плацебо).

Исследование RUSLAN (Россия, координатор — профессор В.С. Моисеев) — 500 больных острым ИМ с левожелудочковой недостаточностью. Левосимендан вводили в течение 6 ч. Выявлено уменьшение симптомов СН и летальности в первые 24 ч по сравнению с плацебо.

IV класс — препараты, удлиняющие реполяризацию, усиливающие сократимость (альмокалант, веснаринон, дофетилид). Они способны накапливать кальций в миокарде, обладают комбинированным действием (включая ингибцию ФДЭ), несколько урежают сердечный ритм, стимулируют α -адренорецепторы.

Наиболее изучен механизм действия препаратов двух групп — ингибиторов фермента фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон) и ингибиторов

β -адренорецепторов (добутамин, ибопамин, ксамотерол).

Эти препараты усиливают сократимость миокарда (в большей степени, чем гликозиды), увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ за счет повышения его синтеза или уменьшения разрушения (ингибирование фосфодиэстеразы III). Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, приводящим к увеличению сократимости миокарда в систолу и скорости его расслабления в диастолу.

Следовательно, ингибиторы фосфодиэстеразы и β_1 -адреномиметики увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают его диастолическую функцию, весьма важную в патогенезе СН.

Несмотря на мощное инотропное действие, милринон, к сожалению, вызывал рост общей смертности на 28%, сердечно-сосудистой — на 34%, а летальность в наиболее тяжелой группе больных с СН возросла на 53% (M. Packer et al., 1991). Дальнейшие плацебо-контролируемые исследования по использованию положительных инотропных препаратов негликозидного плана подтвердили достоверное увеличение смертности в 1,58 раза, а при использовании β_1 -адреностимуляторов — в 2,07 раза (M. Packer, 1993).

Выводы из приведенных выше работ должны, по-видимому, заключаться в том, что β_1 -адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы следует в основном использовать при СН в форме коротких курсов при тяжелой, рефрактерной, с тенденцией к брадикардии СН. Однако не следует забывать положительное влияние негликозидных инотропных препаратов на течение СН, выражающееся в увеличении ФВ, уменьшении отеков, одышки и др.

Изучена клиническая эффективность ибопамин (С.Н. Терещенко и соавт., 1995), который является неселективным дофаминовым агонистом (класс IA). Показано отчетливое инотропное действие ибопамин. Рекомендовано его использование для кратковременного применения в период максимальной декомпенсации и/или при рефрактерной СН с выраженной брадикардией.

Возлагаются надежды на негликозидный инотропный препарат левосимендан (класс III) — сенситизатор кальция (дериват пиридазинон-динитрата). Считают, что препарат стабилизирует вызванные кальцием изменения конформации тропонина С, необходимые для активации сократительных белков, нормализует диастолическую функцию без изменений концентрации внутриклеточного кальция. Гемодинамика характеризуется не только положительным инотропным эффектом, но и вазодилатацией. Имеются данные о коронародилатации, антиишемическом и антиаритмическом действии левосимендана.

симендана.

В отличие от иАПФ, положительные инотропные средства, улучшая гемодинамику и качество жизни больных с СН, не влияют на продолжительность жизни пациентов или даже укорачивают ее.

Ниже приводится общая классификация препаратов с положительным инотропным действием.

Сердечные гликозиды	Дигоксин
Допаминергические препараты	Допамин, добутамин, допексамин, ибопамин, леводопа
β -адренергические	Пирбутерол, салбутамол, ксамотерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Амринон, милринон, эноксимон
Другие	Пимобендан, флосеквинан, весна-ринон

Нежелательные эффекты этих препаратов непосредственно связаны с их инотропным действием (хронотропный, аритмогенный эффект) или опосредуются за счет различных механизмов (снижение преднагрузки, чрезмерная вазодилатация).

Почти все препараты данной группы увеличивают летальность при длительном лечении больных с ХСН. Следовательно, место положительных инотропных препаратов в лечении больных с ХСН в основном ограничивается кратковременным их применением при резком усилении симптомов СН.

НИС (инодилаторы), предназначенные для приема внутрь, по механизму действия делятся на следующие группы:

1. Агонисты β -адренергических рецепторов (ксамотерол, пирбутерол, преналтерол и др.).

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон, милринон, эноксимон и др.).

3. Агонисты DA-допаминергических рецепторов (ибопамин, фенолдопам и др.).

4. Препараты со сложным или неизвестным механизмом положительного инотропного действия (веснаринон, левосимендан, пимобендан, флосеквинан, форсколин и др.).

В плацебо-контролируемом исследовании (1990) частичный агонист β -адренорецепторов ксамотерол (200 мг 2 раза в день) достоверно увеличивал смертность больных с ХСН III-IV ФК — число случаев смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности и число случаев внезапной смерти было больше, чем в группе больных, получавших плацебо.

В крупном исследовании PROMISE, включавшем 1088 больных с ХСН III-IV ФК, общая смертность в группе больных, получавших ингибитор фосфодиэстеразы милринон, была на 28% выше, смертность от сердечно-сосудистых причин — на 34% выше, чем в контрольной группе.

В плацебо-контролируемом исследовании PICO оценивался пимобендан — смертность от всех при-

чин была в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе, прогрессирующая СН была причиной смерти 19%, леченных пимобенданом и лишь 9% — в группе, получавших плацебо.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VesSG в течение 6 мес оценивалась эффективность двух доз веснаринона — 60 и 120 мг/сут. В первой группе общая смертность была на 62% ниже, чем в группе больных, получавших плацебо, во второй группе (120 мг/сут) смертность была в 5 раз выше, чем в контрольной группе.

В рандомизированном исследовании REFLECT двойным слепым методом показана способность флосеквинана увеличивать толерантность к физической нагрузке и улучшать симптоматику у больных ХСН (Packer M. et al., 1993). Однако, выявлена более высокая смертность в группе пациентов, леченных флосеквином, по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Однонаправленные результаты по использованию флосеквинана получены также в исследованиях FACET и PROFILE (Massie B.M. et al., 1992; Packer M. et al., 1993). Так, исследование PROFILE было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена более высокая смертность в группах больных, леченных флосеквином (на 41% выше, чем в контрольной группе).

Препарат ибопамин был подвергнут изучению в исследовании PRIME-II. Однако, исследование было также досрочно прекращено, так как обнаружена более высокая смертность в группе больных, леченных ибопамином (25% против 20% в контрольной группе) — Hampton J.R. et al., 1997.

Таким образом, в длительных рандомизированных исследованиях все изучавшиеся НИС увеличивали смертность больных ХСН, в связи с чем данные препараты не подходят для длительной терапии ХСН и могут назначаться в виде непродолжительных курсов.

Применение НИС оправдано у больных ХСН III-IV ФК, состояние которых не улучшается под влиянием “тройной” комбинированной терапии, включающей иАПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды.

В рефрактерных случаях возможно использование периферических вазодилататоров (гидралазин и изосорбида динитрат), металонона, спиронолактона, инфузии допамина, добутамина и эпопростенола.

Коснемся основных НИС и некоторых вазодилататоров, прошедших клинические испытания и применяемых в нашей стране, а также их доз и способов введения.

Допамин — выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 400 мг препарата. Одну ампулу разводят в 250

мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно, желательнее с помощью специальных дозаторов. Целесообразен инвазивный контроль гемодинамики. Вначале допамин вводят по 2-5 мкг/кг • мин с постепенным увеличением дозы. Стабилизация гемодинамики обычно происходит при введении препарата со скоростью не выше 20 мкг/кг • мин.

Добутамин (добутрекс, добужект) — выпускается во флаконах, содержащих 0,1 и 0,25 г концентрата для инфузий. Его разводят 5% глюкозой или физиологическим раствором. Скорость инфузий составляет обычно от 2,5 до 10 мкг • кг(мин (иногда до 40 мкг/кг • мин!).

Амрион (инокор) — выпускается в ампулах по 20 мл (в 1 мл содержится 5 мг препарата). Вначале в течение 2-3 мин внутривенно струйно вводят начальную дозу амринона — 0,75 мг/кг. Затем переходят к инфузии со скоростью 5-10 мкг/кг • мин. При недостаточном эффекте через 30 мин можно ввести первоначальную дозу амринона — 0,75 мг/кг струйно внутривенно.

Милринон (примакор) — структурный аналог амринона. Выпускается в ампулах по 10 и 20 мл (в 1 мл содержится 1 мг препарата). Вначале милринон вводят в нагрузочной дозе 50 мкг/кг за 10 мин, а затем переходят к инфузии со скоростью 0,5 мкг/кг • мин.

Некоторые вазодилататоры

Гидралазин (апрессин, апрессолин) — от 20 до 80 мг 3-4 раза в день (совместно с нитратами, диуретиками).

Миноксидил (лонитек, минона) — 5 мг 1-2 раза в день, постепенно (с интервалом в несколько дней!) дозу увеличивают до 20-40 мг в день.

Нитропруссид натрия (нанипрус, ниприд) — вводится только внутривенно капельно со скоростью от 1,0 до 8,0 мкг/кг • мин.

Празозин (пратсиол, адверзутен, минипресс) — вначале назначают по 1 мг препарата 3 раза в день, постепенно повышают дозу до 6-15 мг в сутки.

В настоящее время показания к применению НИС и некоторых вазодилататоров имеют определенную тенденцию к расширению. Так, собственный опыт и результаты других исследователей (С.Н. Терещенко и соавт., 1995) убеждают в эффективности использования этих средств не только при острой СН, но и при ХСН III-IV ФК (рефракторные формы) при тяжелой диффузной патологии миокарда — ДКМП, декомпенсированные, далеко зашедшие варианты ИБС.

Новые нейрогуморальные антагонисты

Моксонидин — селективный агонист J₁-имидазолиновых рецепторов, стимулируя J₁-имидазолиновые рецепторы в продолговатом мозге, снижает по-

вышенную активность САС, снижаются активность ренина и содержание норадреналина, АП, альдостерона. У больных с ХСН II-III ФК моксонидин в дозе от 0,2 до 0,6 мг/сут снижал общее число случаев смерти или декомпенсации (Swedberg K. et al., 2000), концентрация норадреналина в плазме крови достоверно снижалась.

Исследование MOXCON (Jones Ch. G., Cleland J.G.F., 1999) оценивало влияние ретардной формы моксонидина на смертность больных с ХСН II-IV ФК, находящихся на терапии, включавшей диуретики, иАПФ и дигоксин.

В группе больных, леченных моксонидином-SR, смертность от любых причин была значительно выше (!), чем в группе плацебо. Концентрация же норадреналина в плазме крови достоверно снижалась под влиянием лечения моксонидином. Причины увеличения смертности при снижении содержания норадреналина не вполне понятны. Предполагают, что для лечения использовались слишком высокие дозы моксонидина-SR.

Бозентан — неселективный блокатор ET_{A+B} -эндотелиновых рецепторов, он ослабляет выраженные вазоконстрикторный и гипертензивный эффекты эндотелина-1, который в значительных количествах высвобождается из эндотелиальных клеток при ХСН.

Исследование REACH-1 (Mylona P., Cleland J.G.F., 1999) основано на анализе использования бозентана (125-250-500 мг/сут) у больных с ХСН III-IV ФК.

Исследование было завершено досрочно, так как было обнаружено частое повышение печеночных аминотрансфераз в группе пациентов, леченных бозентаном. Однако следует отметить, что у больных, леченных бозентаном, чаще наблюдалось заметное улучшение клинического состояния.

У больных с тяжелой ХСН эффект терапии бозентаном возрастал с увеличением продолжительности лечения, в начале же терапии имело место нарастание декомпенсации. Несмотря на негативные проявления при лечении бозентаном, планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата у больных ХСН в длительных многоцентровых исследованиях.

Ингибиторы вазопептидаз (ИВП)

Эти препараты обладают двойным механизмом действия: способностью блокировать АПФ и одновременно фермент нейроэндопептидазу (НЭП). Таким образом, к положительным свойствам иАПФ присоединяется способность блокировать разрушение натрийуретических пептидов. Эти гормоны обладают положительным инотропным, диуретическим и вазодилатирующим эффектами.

Для подавления выраженной нейрогуморальной

активации (аналогично иАПФ) используются ингибиторы нейтральной эндопептидазы. Последние являются ферментом, который катализирует расщепление до неактивных пептидов предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). ПНФ оказывает натрийуретическое, диуретическое и сосудорасширяющее действие, он также способен тормозить активность РААС и СНС. При ХСН концентрация ПНФ повышена, что является прогностически неблагоприятным показателем.

Кандоксатрил является ингибитором нейтральной эндопептидазы, он эффективен при приеме внутрь. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании (Northridge D.B. et al., 1999) показано благоприятное влияние кандоксартана (400 мг/сут) на течение ХСН I-III ФК, которое сравнимо с эффектом иАПФ каптоприла (50-100 мг/сут).

В настоящее время проведены исследования, в которых не было обнаружено существенной пользы от добавления ингибитора нейтральной эндопептидазы экадотрила к иАПФ у больных ХСН (Cleland J.G.F., Swedberg K., 1998).

Недавно синтезированы препараты, которые одновременно тормозят активность как нейтральной эндопептидазы, так и ангиотензин-I-превращающего фермента. Эти препараты относятся к классу металлопротеаз (двойные ингибиторы металлопротеаз, ингибиторы вазопептидаз). Одним из подобных ингибиторов вазопептидаз является омапатрилат (Witte K. et al., 2000).

Омапатрилат — первый представитель нового класса лекарственных веществ — ингибиторов вазопептидаз, одновременно влияющих на вазоконстрикторные и вазодилаторные системы (Mitchell G. et al., 1990; Burnett J., 1999). Препарат блокирует АПФ (Remme W., 1999) и нейтральную эндопептидазу (энкефалиназу, неприлизин), участвующую в метаболизме основных эндогенных пептидов, вызывающих вазодилатацию (Mc Clean D. et al., 2000; Roulean J., 2000). Эндогенные системы вазодилатации препятствуют прогрессированию ХСН, главным образом за счет натрийуретического действия (Struthers A., 1999).

Увеличение продолжительности действия этих веществ в результате блокады эндопептидазы является новым подходом к лечению АГ и ХСН, особенно при гиперволемии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом.

Омапатрилат блокирует вазоконстрикторную систему и увеличивает продолжительность действия вазодилатирующих систем, способствует устранению дисбаланса между прессорными и депрессорными системами.

Омапатрилат эффективно вводится в патогенез ХСН (Remme W., 1999; Ikram H. et al., 2000). Он активен при пероральном применении, его биодос-

тупность составляет около 30%. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 2 ч после приема, эффективный период полувыведения составляет 14-19 ч.

Mc Clean D. et al. (2000) изучали эффективность омапатрилата у 48 больных СН II-III ФК и ФВ менее 40%. Доза препарата колебалась от 2,5 до 20-40 мг/сут. У больных, получавших препарат в дозе 20-40 мг/сут, наблюдалось улучшение течения ХСН, при лечении же омапатрилатом в дозе 2,5 мг/сут подобного эффекта не было. Отмечено дозозависимое увеличение ФВ ЛЖ, снижение систолического, диастолического и среднего АД, ОПСС, достоверно увеличилась почечная экспрессия натрия.

В двойном слепом, проспективном, рандомизированном исследовании IMPRESS проведено сопоставление влияния омапатрилата и иАПФ лизиноприла на толерантность к физической нагрузке и смертность больных ХСН II-IV ФК. На фоне 24-недельной терапии омапатрилатом частота улучшения состояния была несколько выше, а частота ухудшения — ниже, чем при лечении лизиноприлом. У больных ХСН III-IV ФК различие между группами достигало статистической значимости. Существенных различий эффектов двух препаратов на нейрогуморальную активность не выявлено.

Результаты исследования IMPRESS обнаружили некоторое преимущество омапатрилата перед лизиноприлом в лечении ХСН.

Исследование OVERTURE (2002) посвящено сравнению ИВП омапатрилата с иАПФ эналаприлом. В исследование были включены 5770 больных с ХСН II-IV ФК. Доза эналаприла равнялась 20 мг 2 раза в день, доза омапатрилата — 40 мг в день. Средняя длительность лечения — 10,4 мес. Число случаев смерти и госпитализаций вследствие обострения

ХСН в группе омапатрилата оказалось меньше (31,7%), чем в группе эналаприла (33,7%). Показатели статистически недостоверны.

Только по вторичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность плюс сердечно-сосудистые госпитализации) омапатрилат достоверно (на 9%) превосходил эналаприл.

Вывод исследования OVERTURE: представитель нового класса ИВП омапатрилат равен по эффективности иАПФ, применяемым в лечении ХСН.

Авторы склоняются к выводу о том, что доза омапатрилата была недостаточной. Применение дозы 80 мг/сут должно, вероятно, привести к успеху.

Максимальное преимущество омапатрилат имел у больных с исходным систолическим АД выше 140 мм рт. ст., а при исходном систолическом АД ниже 110 мм рт. ст. предпочтительнее выглядел иАПФ эналаприл.

Омапатрилат превосходил иАПФ по гемодинамическим эффектам, снижению АД, реже возникала необходимость в добавлении мочегонных препаратов. Однако чаще возникали ангионевротический отек, снижение АД, головокружения.

По-видимому, повышение дозы омапатрилата не позволит превзойти иАПФ, прежде всего в плане безопасности; они, вероятно, будут максимально эффективны у наиболее тяжелых пациентов с сочетанием высокой АГ и ХСН.

Несмотря на существенные различия между НИС и ИВП, они с определенным успехом применяются в лечении острой и хронической СН.

Основными средствами лечения, особенно ХСН, продолжают оставаться иАПФ и β -адреноблокаторы.

Однако, продолжающиеся исследования, посвященные различным аспектам воздействия на СН, с появлением новых препаратов следует признать пер-