

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Анемія у пацієнта з ХСН

Амбулаторний етап ведення пацієнта з ХСН

Клінічні спостереження

Новини конгресу Асоціації з серцевої недостатності
Європейського товариства кардіологів



№ 2 ♦ Вересень ♦ 2015

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості

αβ КОРІОЛ®
таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу
Дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда*	6,25 мг 2 рази на добу	12,5–25 мг 2 рази на добу	25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пациєнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТХ C07A G02. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаминаз у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

РС.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;

№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «KRKA УКРАЇНА», 01015, Україна,

м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,

тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,

веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz

KRKA

60 років

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

Головний редактор

Л.Г. Воронков

Редакційна рада

К.М. Амосова (Київ)

В.М. Коваленко (Київ)

Є.С. Атрощенко (Мінськ, Білорусь)

О.В. Коркушко (Київ)

А.Е. Багрій (Донецьк)

В.Ю. Марєєв (Москва, Росія)

В.А. Візир (Запоріжжя)

О.М. Пархоменко (Київ)

Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ)

Б.О. Сидоренко (Москва, Росія)

В.І. Денисюк (Вінниця)

Б.М. Тодуров (Київ)

О.І. Дядик (Донецьк)

В.Й. Целуйко (Харків)

О.Й. Жарінов (Київ)

В.М. Жебель (Вінниця)

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець

ТОВ «Медпроект «Здоров'я України»
Свідцтво про реєстрацію серія KB
№ 15649-4121P від 03.09.2009 року

Адреса редакції

03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2, офіс 209
Телефон: (044) 521-86-86

Адреса видавництва

ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим», м. Київ-35,
вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 17.09.2015 р.
Замовлення №
Наклад 5000 примірників

Генеральний директор

Ігор Іванченко

Шеф-редактор

Ігор Кравченко

Зі статтями, опублікованими у журналі, можна ознайомитися на Інтернет-сайті www.health-ua.com

*Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів — рекламодавці.
Передрук статей можливий за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело.*

ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить?

Л.Г. Воронков

5

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией

А.Е. Березин

16

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

Обоснование, дизайн и результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ – Альтернатива насосной Недостаточности сердца)

Л.Г. Воронков, Г.В. Дзяк, Е.Н. Амосова, А.Э. Багрий, В.И. Волков, М.И. Лутай

28

ЛЕКЦІЯ

Що заважає покращенню клінічного перебігу ХСН у реальній практиці?

Л.Г. Воронков

35

ПОДІЇ

Новости конгресса Ассоциации по сердечной недостаточности

Европейского общества кардиологии (HFA-ESC), 23-26 мая, г. Севилья, Испания

46

Новини Європейського конгресу аритмологів

(EHRA EUROPACE-CARDIOSTIM), 21-24 червня 2015 р., м. Мілан, Італія

54

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Эндокардит Леффлера с поражением обоих желудочков

Н.Ю. Осовская

56

Возможности эхокардиографии в диагностике аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко, О.Е. Базыка

67

СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

Ривароксабан: альтернативная терапия в профилактике инсульта при неклапанной ФП

Н.К. Свиридова

70

ОСОБИСТОСТІ

Профессор Василий Парменович Образцов

75

КАЛЕНДАР ПОДІЙ

78

Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить?

Л.Г. Воронков

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Истекшие полтора десятилетия принесли немалый объем новых знаний о механизмах развития анемии, нередко наблюдающейся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Частота выявления анемии, критериями которой, согласно ВОЗ, является концентрация гемоглобина (Hb) в крови менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин, по данным современных исследований, колеблется от 16 до 48%, возрастая по мере увеличения класса по NYHA [1-4]. Причинами стойкого интереса исследователей к проблеме анемии при ХСН является, с одной стороны, ее существенное негативное влияние на клинический прогноз пациентов с ХСН (рис. 1), а с другой — значительное, пропорциональное выраженности анемии, снижение функциональных возможностей и качества жизни пациентов [5, 6].

Возможные механизмы снижения уровня Hb при ХСН многообразны и могут сочетаться у одного и того же пациента, что в целом позволяет говорить о многофакторном генезе феномена анемии при

данном синдроме. Для лучшего понимания вышеозначенных механизмов кратко рассмотрим ключевые факторы, принимающие участие в регуляции уровня Hb в крови.

Эритропоэтин (ЭП). Представляет собой гликопротеин, 80% которого синтезируется в почках перитубулярными эндотелиоцитами и фибробластами [7, 8], а 20% — гепатоцитами [9]. Главным стимулом к экспрессии и синтезу ЭП является гипоксия почек [2], которая может являться не только следствием снижения ренального кровотока, но и увеличения потребности почек в кислороде, которое сопутствует возрастанию канальцевой реабсорбции Na^+ [10]. Существует физиологическая зависимость между степенью снижения уровня Hb и концентрацией циркулирующего ЭП, имеющая экспоненциальный характер [11]. ЭП стимулирует эритропоэз, воздействуя в костном мозге на два типа клеток-предшественников эритроцитов — проэритробласты и CFU-E — через связывание с находящимися на поверхности последних специфическими рецепторами к ЭП [12]. Взаимодействие ЭП с вышеуказанными рецепторами подавляется провоспалительными цитокинами [13].

Железо и его метаболизм. Метаболизм ионизированного железа, требующегося для синтеза Hb в процессе эритропоэза, представляет собой своего рода замкнутый цикл. Из 12-18 г железа, поступающего за сутки в организм с пищей, всасываются (в duodenum и jejunum) не более 5-10%, что в среднем соответствует 1 мг. Средняя суточная потеря железа соответствует тому же 1 мг и происходит за счет отмирающих клеток слизистых и кожи, а также микропотерь крови [14]. Общее содержание Fe в крови является стабильным, колеблется у взрослых от 3 до 5 г (40-60 мг/кг массы тела) и распределяется на его функциональный (т.е. активно

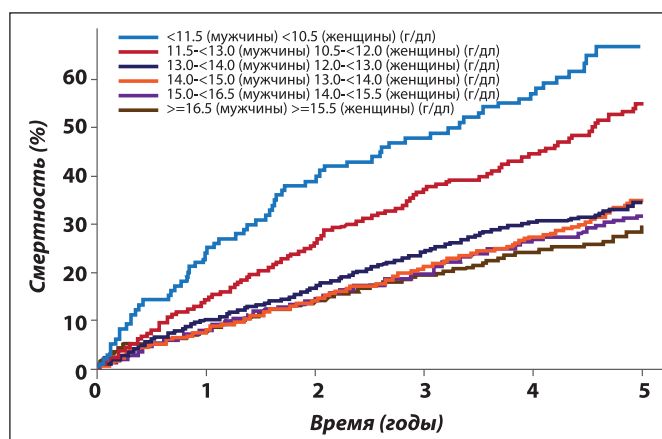


Рис. 1. Смертность пациентов с ХСН в зависимости от уровня гемоглобина (Mozaffarian, 2003)

используемый) пул (80%) и пул депонированного железа (в составе ферритина и гемосидерина – 20%).

Доминирующий функциональный пул представлен железом: а) используемым для синтеза Hb (примерно 2/3 от всего содержащегося в организме); б) находящимся в составе ферментов, главным образом, дыхательной цепи (примерно 10%); в) находящимся в составе мышечного белка миоглобина (примерно 5%) и г) связанном с белком трансферрином, выполняющим роль переносчика Fe.

Пул депонированного железа пребывает в связанном состоянии в составе белка ферритина, основным местом нахождения которого являются макрофаги ретикуло-эндотелиальной системы – РЭС (селезенка, костный мозг). Меньшее количество связанного железа находится в печени и клетках слизистой оболочки кишечника [15]. После захвата и последующего транспортирования через энтероциты железо в виде трехвалентной формы поступает в кровь, где связывается с трансферрином, осуществляющим его транспорт в костный мозг. В костном мозге трансферрин взаимодействует со своими специфическими рецепторами (TfR) на поверхности эритроидных клеток-предшественников, в результате чего достигается превращение Fe^{3+} в ионы Fe^{2+} с последующей инкорпорацией последних в цитозоль и проникновением в митохондрии, являющиеся местом синтеза гема. Часть транспортируемого железа через аналогичный TfR-опосредуемый механизм инкорпорируется в гепатоциты для депонирования в печени. Вместе с тем трансферрин практически не участвует в инкорпорации железа макрофагами РЭС, поскольку последние обеспечивают эту функцию самостоятельно, поглощая и расщепляя Hb, высвобождающийся в результате естественной гибели достигших старости эритроцитов [16].

Концентрация трансферрина в плазме возрастает соответственно степени истощения пула депонированного железа в организме и, напротив, снижается при его увеличении. Однако определение данного показателя не имеет достаточной диагностической ценности, поскольку в условиях системного воспаления синтез трансферрина может подавляться [17]. Напротив, высокой диагностической ценностью обладает показатель сатурации (насыщения) трансферрина железом, который отражает долю задействованных активных сайтов связывания Fe^{3+} на поверхности его молекулы от общего их числа. Сатурация трансферрина <20% является информативным показателем дефицита железа в организме независимо от его причины.

Ферритин представляет собой белок, находящийся в связанном с трехвалентным железом состоянии

в клетках РЭС и печени, а также в относительно небольших концентрациях – в системном кровотоке. Диагностическую ценность представляет существенное (менее 30 мг/л) снижение уровня ферритина в плазме, свидетельствующее о так называемом абсолютном железодефиците, а уровни <10-15 мг/л отражают практически полное отсутствие депонированного железа в организме. Повышенные и даже нормальные уровни ферритина имеют ограниченное диагностическое значение, поскольку последний одновременно является белком острой фазы воспаления, способным реагировать на различные, в том числе системного характера, иммуновоспалительные процессы. Повышенный или нормальный уровень ферритина также может быть следствием нарушения функции печени, в которой происходит его деградация [15].

Существенное значение в регуляции обмена железа и, соответственно, в патогенезе анемии играет гепсидин. Последний представляет собой синтезируемый в печени пептид, главная роль которого состоит в угнетении высвобождения депонированного Fe^{3+} . Синтез гепсидина уменьшается при снижении концентрации Hb, истощении запасов железа в организме и напротив – возрастает при его избыточном поступлении (например, частых гемотрансфузиях). Важным обстоятельством является то, что экспрессия гепсидина существенно возрастает при системных иммуновоспалительных состояниях, к числу которых, согласно современным представлениям, принадлежит и ХСН. Прямыми индукторами экспрессии гепсидина являются провоспалительные цитокины – интерлейкин-1, интерлейкин-6, TNF [17, 18].

Механизмы, которые могут участвовать в формировании анемии у пациента с ХСН

1. Ренальный механизм. Его актуальность не вызывает сомнений, поскольку существенное и тесно сопряженное с ухудшением клинического прогноза снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,72 м² наблюдается у 50-57% пациентов с ХСН [19, 20]. Классическая схема анемии почечного генеза предполагает снижение ЭП-синтезирующей функции почек, пропорциональное выраженности повреждения последних, что влечет за собой уменьшение эритропоэза [21]. Вышеуказанный ренальный, связанный со снижением выработки ЭП, механизм становится актуальным при уменьшении СКФ ниже 35-40 мл/мин/1,72 м² [22].

У пациентов с ХСН снижение ренального кровотока, обусловленное вазоконстрикторным влиянием

высоких нейrogормонов (РАС, норадреналин) на почечные сосуды, выступает стимулом к усилению выработки ЭП через механизм гипоксии [20]. С этим согласуется тот факт, что у большинства пациентов с ХСН и анемией определяются не сниженные, а, напротив, повышенные либо нормальные уровни ЭП [23, 24, 37]. Данную ситуацию трактуют как резистентность к эндогенному ЭП, в основе которой лежат десенситизация рецепторов к ЭП, обусловленная влиянием воспалительных цитокинов [13], дисфункция таргетных клеток костного мозга на фоне его хронической гипоксии [25], прямое угнетение пролиферации последних воспалительными цитокинами [26]. В то же время для пациентов с ХСН, имеющих тяжелую ренальную дисфункцию, которая, как правило, отражает выраженные необратимые структурные изменения паренхимы почек, характерным является снижение ЭП-образующей функции последних [27]. Поэтому бытующий ныне в литературе термин «кардиоренальный анемический синдром» [28] в строгом смысле применим именно к категории пациентов, у которых отмечается анемия с сопутствующим тяжелым нарушением азотовыделительной функции почек. По данным D. Scrutinio и соавт., из 326 пациентов с систолической ХСН и сопутствующей анемией снижение величины СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² имело место у 50 (15,3%).

2. Иммуновоспалительный механизм. Последний играет ведущую роль в подавлении эритропоэза в условиях хронических инфекций, онкологических заболеваний и при некоторых других состояниях, характеризующихся системной иммуновоспалительной активацией (ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет и др., а также ХСН). В вышеозначенном механизме главным «действующим лицом» выступают провоспалительные цитокины (TNF, интерлейкины 1 и 6, гамма-интерферон, бактериальные липополисахариды), те или иные из которых прямо либо опосредованно: 1) блокируют транспорт железа внутри эритроцита в кровь; 2) угнетают высвобождение депонированного железа из РЭС (ретикулоэндотелиальный блок) и гепатоцитов [18]. Ключевым посредником такого рода блокады выступает синтезируемый в печени гепсидин, секреция которого стимулируется провоспалительными цитокинами [29], а также застойными явлениями в печени [30]. В результате возникает так называемый функциональный дефицит железа, состоящий в том, что при наличии его достаточных запасов наблюдается его нехватка для эритропоэза [17]. Наконец, провоспалительные цитокины играют ведущую роль в формировании резистентности к эндогенному ЭП (см. выше).

Анемия, наблюдающаяся на фоне функционального железодефицита в условиях системного воспаления, терминологически определена как анемия хронического заболевания (АХЗ). Для данного состояния, наряду с уменьшением содержания железа в крови и сниженной сатурацией железом трансферрина, характерен нормальный либо повышенный уровень ферритина. В пользу АХЗ могут также свидетельствовать повышенные уровни циркулирующих биомаркеров воспаления (С-реактивный протеин, воспалительные цитокины) [15]. Для АХЗ более характерен нормоцитоз — средний корпускулярный объем эритроцита (MCV) находится в пределах 80-100 фл, однако у 1/5-1/3 таких пациентов анемия носит характер микроцитарной (показатель MCV <80 фл). Доля АХЗ в структуре всех случаев анемии при ХСН достигает 60% [31, 36].

3. Истинный (абсолютный) железодефицит. При ХСН он может быть связан с нарушением кишечной абсорбции железа и микропотерями крови. К возможным причинам нарушения всасывания железа у пациентов с ХСН относят отек и утолщение стенок кишечника, снижение кровотока в органах брюшной полости [32], анорексию и недостаточное питание [33]. Микропотери крови, роль которых у пациентов с ХСН, возможно, недооценивается, могут быть связаны с регулярным приемом большинством из них ацетилсалициловой кислоты либо антикоагулянтов [34, 35].

Частота истинного железодефицита среди пациентов с ХСН и сопутствующей анемией колеблется, по разным данным, от 5 до 21% [20, 31, 36, 37]. Для абсолютного железодефицита, помимо сниженной сатурации трансферрина и повышения содержания в плазме его растворимых рецепторов, характерным является снижение концентрации циркулирующего ферритина. Хотя традиционным критерием абсолютного железодефицита считается уровень ферритина <30 мкг/л, для пациентов с ХСН в последнее время в качестве такого критерия рассматривается величина <100 мкг/л [38,39]. Это обусловлено результатами оценки уровней ферритина у пациентов с тяжелой ХСН в зависимости от наличия у них истощения депо железа по данным пункционной биопсии костного мозга. Так, у пациентов с истощением запасов Fe средний уровень ферритина в крови составил 75 мкг/л, а у пациентов с сохранным пулом депонированного железа — 211 мкг/л [40].

Истинная железодефицитная анемия является микроцитарной (показатель MCV <80 фл) и гипохромной (среднее содержание Hb в эритроците — MCH — <27 пг).

4. Гемодилюция. Увеличенный объем циркулирующей плазмы, характерный для гиперволемии, наблюдающейся в фазе декомпенсации ХСН, снижает гематокрит и, соответственно, показатель концентрации Hb в крови – так называемая псевдоанемия, о которой представляется возможным говорить лишь в случаях, когда достижению эуволемии сопутствует нормализация уровня Hb без применения специфической терапии. Вместе с тем вышеозначенный гемодилюционный механизм, по-видимому, может принимать участие в формировании показателя Hb крови и у многих клинически стабильных пациентов с ХСН. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований, в которых с помощью современных радиоизотопных методов было продемонстрировано увеличение объема циркулирующей плазмы у 40-50% пациентов с ХСН, не имевших на момент исследования явных объективных признаков гиперволемии [42, 43].

5. Дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты. Удельный вес макроцитарной анемии, связанной с вышеуказанным дефицитом, относительно невысок (5-8%) [31, 36] и, как правило, сопряжен с соответствующими коморбидными состояниями (алкоголизм, парентеральное питание, заболевание либо резекция желудка или тонкого кишечника и т.п.).

6. Влияние лекарственных препаратов. Помимо препаратов, способных обусловить повреждение слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тем самым спровоцировать микро- или макрокровопотерю (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства), следует упомянуть ряд лекарств, применению которых сопутствует риск подавления эритропоэза, – цитостатики, некоторые антибактериальные средства. Наибольшее внимание привлекают данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) подавлять эритропоэз [44, 45]. Это, в частности, объясняют тем, что АПФ принимает активное участие в биотрансформации белка Ac-SDKP – мощного ингибитора гемопоэза [23]. Вместе с тем на сегодняшний день клинические исследования, убедительно подтверждающие связь приема ИАПФ со снижением уровня Hb, отсутствуют, а наличие анемии в действующих рекомендациях не относится к числу противопоказаний к назначению данного класса препаратов.

Вышеизложенное наглядно демонстрирует многофакторный характер анемии при ХСН. Это естественным образом предполагает возможность сочетания различных механизмов ее формирования у одного и того же пациента. Вместе с тем уточнение вышеозначенных механизмов анемии в каждом

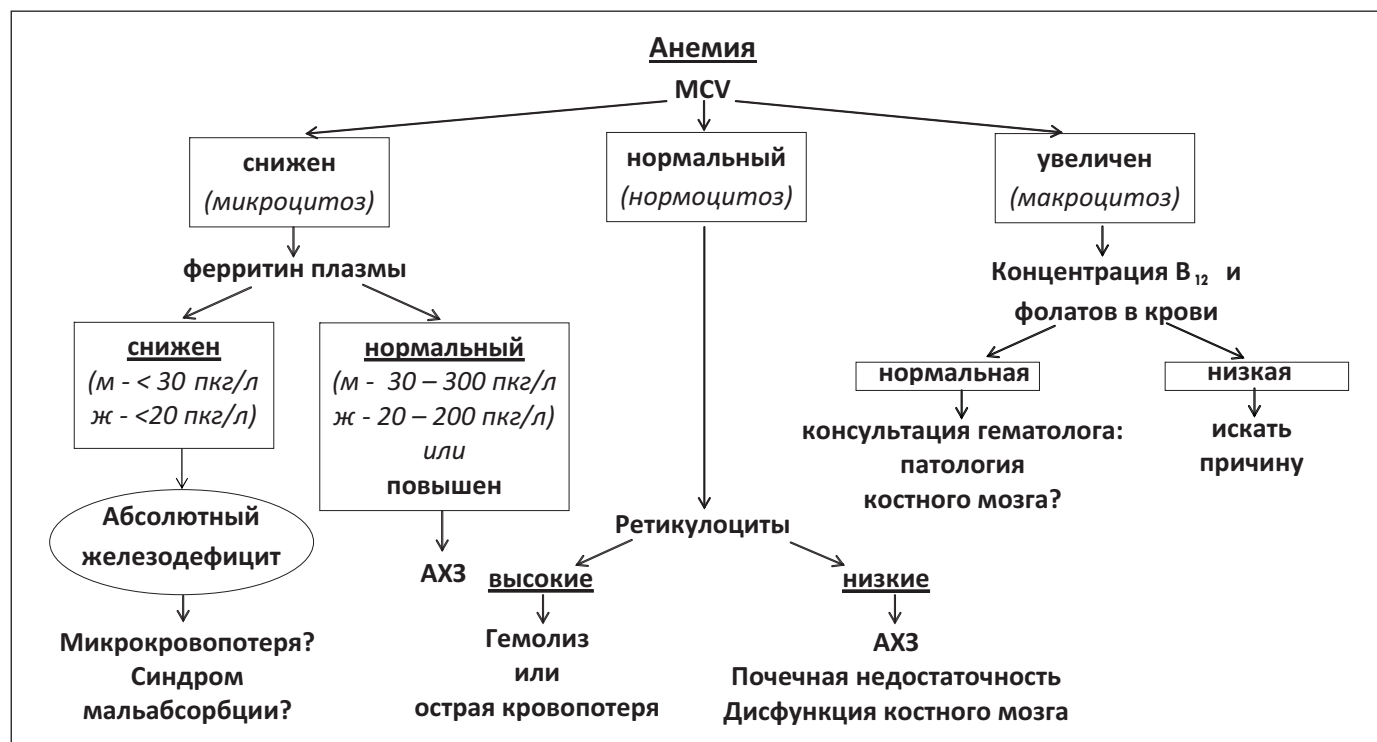


Рис. 2. Схема диагностического поиска при анемии (Модиф. по Anker, von Hoehling) [15]

Примечания:

1) концентрация железа в сыворотке крови очень изменчива с высокой вариабельностью в течение суток; этот показатель не должен использоваться для диагностики дефицита железа [45];

2) MCV – средний корпускулярный объем эритроцита; AXЗ – анемия хронического заболевания; м – мужчины; ж – женщины.

конкретном случае остается актуальным. Оправданным выглядит использование следующего практического алгоритма уточнения природы анемии (рис. 2).

Учитывая потенциально сложную природу анемии при ХСН, у данной категории пациентов понятия «ренальная анемия», «АХЗ», «дилуционная анемия» вряд ли должны звучать как диагностические термины. Однако точная оценка природы анемии, безусловно, представляется полезной для правильного подхода к ее коррекции.

Переходя к теме лечения ХСН, сразу следует заметить, что до настоящего времени в документах Европейского кардиологического общества по лечению ХСН, включая ныне действующий документ редакции 2012 г. [46], не содержится сформулированных в соответствии с существующей доказательной базой конкретных рекомендаций по фармакотерапии сопутствующей анемии. Вместе с тем расширение наших знаний в данной области за последние годы, базирующееся на результатах некоторых новых завершённых исследований (см. далее), позволяет надеяться на изменение ситуации в лучшую сторону в новых Европейских рекомендациях по лечению СН, выход которых ожидается в 2016 г.

До недавнего времени в качестве оправданной рассматривалась стратегия лечения анемии при ХСН с помощью эритропоэстимулирующих агентов, в том числе используемых в комбинации с препаратами железа. В ряде рандомизированных клинических испытаний, выполненных начиная с 2000 г., было установлено, что применение рекомбинантного ЭП (эпоэтин) у пациентов с ХСН и анемией способно восстанавливать уровень Hb до целевых значений с сопутствующими благоприятными клиническими эффектами в виде снижения класса по NYHA, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения параметров качества жизни, улучшения систолической функции левого желудочка [47–50]. Клинические испытания дарбэпоэтина α (эритропоэстимулирующий протеин, взаимодействующий с теми же, что и ЭП, рецепторами, однако обладающий более выгодными в сравнении с последним фармакологическими характеристиками) продемонстрировали сходные результаты [51–53].

Вместе с тем еще с конца 1990-х годов начали накапливаться данные о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, на фоне использования эритропоэстимулирующих препаратов. Так, крупное исследование NHST (1998), включившее более 1 тыс. гемодиализных пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца или ХСН, было прекращено досрочно из-за соображений безопасности в связи с выявленным

статистически достоверным трендом в сторону увеличения частоты случаев смертности [54]. Лечение эпоэтином α пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) сопровождалось в исследовании SNOIR достоверным, на 34%, повышением частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН, инфаркт миокарда или инсульт) в сравнении с плацебо [55]. Наконец, в исследовании TREAT, охватившем более 4 тыс. пациентов с ХБП и анемией, треть из которых имели СН, применение дарбэпоэтина ассоциировалось с почти двукратным риском развития мозгового инсульта [56].

Конец эры эритропоэтинстимулирующих средств при ХСН наступил после окончания широкомасштабного (2278 пациентов) исследования RED-HF, в котором использование дарбэпоэтина у пациентов с систолической ХСН и уровнем Hb от 9,0 до 12,0 г/дл, хотя и сопровождалось, в сравнении с плацебо, нормализацией уровня Hb и улучшением качества жизни, было ассоциировано с достоверным ($p=0,01$) увеличением частоты тромбоэмболических осложнений [57]. Более того, в выполненном в США и обнародованном в 2014 г. ретроспективном наблюдательном исследовании, включившем более 2 тыс. пациентов с ХСН и ренальной дисфункцией (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), лечение ЭП ассоциировалось с увеличением риска смерти на 40% ($p=0,02$), почти двукратным высокодостоверным ($p<0,001$) возрастанием риска возникновения острого коронарного синдрома наряду с достоверным увеличением количества госпитализаций [58].

В качестве возможных причин вышеуказанных неутешительных результатов рассматривается повышение гематокрита (и, соответственно, вязкости крови), влекущее за собой возрастание риска тромбоза, а также повышение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, нередко сопутствующее применению ЭП [59, 60]. Так или иначе, в сложившейся ситуации для лечения хронической немакроцитарной анемии при ХСН у клиницистов осталось единственное «оружие» в виде препаратов железа. Последние представлены пероральными и внутривенными формами.

Пероральные формы. Их преимуществом является относительно невысокая стоимость, а главным недостатком — низкая всасываемость. До последнего времени пероральные препараты железа были представлены исключительно двухвалентными формами в виде сульфатной и глюконатной солей. Их существенный недостаток состоит в том, что окислению Fe^{2+} в Fe^{3+} в слизистой кишечника сопутствует образование свободных радикалов, оказывающих

локальное токсическое действие. Оксидантный стресс клеток ЖКТ является причиной весьма частых, наблюдающихся примерно у 60% пациентов, гастроинтестинальных жалоб в виде изжоги, тошноты, запоров либо диареи, которые сопровождают применение пероральных препаратов двухвалентного железа [61]. Переносимость последних улучшается при совмещении их приема с приемом пищи, однако такой подход, в свою очередь, существенно ухудшает их всасываемость, что обуславливает значительные трудности в достижении баланса между минимизацией побочных эффектов и максимизацией усвояемости препарата Fe^{2+} [62]. Значение оксидантного стресса ЖКТ, провоцируемого поступлением экзогенного Fe^{2+} , не ограничивается желудочно-кишечным дискомфортом как таковым. Согласно данным экспериментальных исследований, длительный прием солей двухвалентного железа через механизм оксидантного стресса может вызывать деструкцию клеточных мембран, повреждение ДНК и иммунные нарушения [63]. Через тот же механизм вышеуказанные соли усугубляют выраженность экспериментального колита, негативно влияют на кишечную микрофлору, а также могут увеличивать риск развития железистых опухолей кишечника [64, 65].

Вышеуказанных последствий, связанных со свободно-радикальным повреждением ЖКТ, возможно избежать при применении трехвалентного железа в виде перорального Fe^{3+} — полимальтозного комплекса; он содержит полимальтозную оболочку, обеспечивающую контролируемое высвобождение железа и одновременно минимизирующую его контакт с пищей и другими лекарствами [66, 67].

Универсальным ограничением пероральной ферротерапии является ее малоеффективность при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями всасывания железа, которые имеют место у большинства больных с клинически выраженной ХСН. В качестве причин недостаточной абсорбции железа у таких пациентов рассматриваются отек слизистой кишечника [68] и сниженный (на 30–43%) кишечный кровоток [69]. Кроме того, при АХЗ, механизм которой актуален для ХСН, повышенные уровни гепсидина угнетают транспортировку ферропортином железа внутри энтероцита, целью которой является поступление Fe в кровь [70]. К дополнительным факторам, способным ограничить всасывание препаратов железа в кишечнике, относятся прием некоторых медикаментов (например, блокаторов H_2 -рецепторов), паретические расстройства со стороны желудка, нередко наблюдающиеся при диабете [71].

Наиболее существенным недостатком стратегии коррекции железодефицита с помощью пероральных форм Fe является недостаточная скорость восполнения ими запасов железа. Так, суточная доза железа, требующаяся для восполнения его дефицита, составляет 1000 мг. Биодоступность пероральных форм железа составляет примерно 10% [72]. Исходя из обычной дозы сульфата железа (100–200 мг/сут), в том «идеальном» случае, если пациент адекватно переносит дозу в 200 мг и не имеет предпосылок к нарушению всасывания железа, ежедневное восполнение его запаса составит 20 мг, что потребует минимум 50 дней для устранения железодефицита. При менее благоприятном сценарии — если это пациент с выраженной ХСН (при которой абсорбция железа снижена примерно на 50%), который способен переносить лишь дозу 100 мг/сут, ежедневное восполнение железа составит не более 5 мг, что потребует 200 дней для полного восстановления его запасов. В реальной практике для этого может потребоваться еще большее время из-за спорадических пропусков очередной дозы по случайным причинам или из-за желудочно-кишечного дискомфорта [62]. Приведенные расчеты свидетельствуют, что надлежащая результативность пероральной ферротерапии может быть достигнута при условии ее длительности более 6 мес. В то же время для полного восстановления запасов железа достаточно от одной до нескольких его внутривенных инъекций. Поэтому внутривенная ферротерапия сегодня рассматривается в качестве приоритетного подхода к коррекции железодефицита и сопряженной с ним анемии.

Внутривенные препараты железа. Современные внутривенные (в/в) препараты железа воплощены в виде сфероподобных коллоидных микрочастиц железо-углеводной природы. Ядро такой микрочастицы содержит Fe^{3+} в виде оксигидроксидного комплекса, его окружает углеводная оболочка различной (в зависимости от запатентованной лекарственной формы) природы, обеспечивающая микрочастице стабильность в растворе и в кровотоке [73]. Введенные внутривенно вышеуказанные частицы инкорпорируются фагоцитами РЭС, которые разрушают их оболочку и далее выбрасывают ионы трехвалентного железа в кровоток, где они немедленно связываются с трансферрином для последующего транспортирования в костный мозг. Экспорт железа из макрофагов в кровоток осуществляется транспортным белком ферропортином. При функциональном дефиците железа, свойственном иммуновоспалительному механизму анемии (при АХЗ), повышенные уровни гепсидина вызывают деградацию

ферропортина и, соответственно, задержку Fe внутри макрофагов (гепсидиновый, или ретикуло-эндотелиальный, блок). После в/в инъекции препаратов железа наблюдается быстрое нарастание его концентрации внутри макрофагов, что индуцирует гиперэкспрессию ферропортина, и тем самым гепсидиновый блок преодолевается [74]. Именно этим механизмом объясняется эффективность в/в форм железа при его относительном (функциональном) дефиците.

В настоящее время на европейском рынке доступны четыре в/в лекарственных формы железа, различающиеся природой углеводной оболочки, дозированием и технологией назначения, — железа декстран, глюконат железа, сахарат железа и карбоксимальтоза железа. Первые две формы, особенно железа декстран, характеризуются меньшей безопасностью применения в сравнении с последними двумя формами. Так, согласно базе данных FDA, охватившей период 1997–2002 гг., при применении декстрана железа наблюдали 29,2 случая угрожающих жизни анафилактических реакций на 1 млн пациентов, глюконата железа — 10,5, сахарата железа — 4,2 [75]. В ныне действующих в США рекомендациях по лечению пациентов с ХБП говорится о нежелательности использования в/в декстрана железа [76]. Наиболее современной из вышеуказанных лекарственных форм является карбоксимальтоза железа. Ее преимущества — низкий окислительно-восстановительный потенциал и, соответственно, возможность назначения большей, в сравнении с другими названными формами, разовой дозы железа [77], а также низкая, в сравнении с железом декстраном и глюконатом железа, оксидантная активность [78].

На сегодняшний день база данных, касающаяся эффективности внутривенной терапии препаратами железа пациентов с ХСН, представлена результатами 4 рандомизированных испытаний сахарата железа и карбоксимальтозы железа, выполненных в 2007–2014 гг.

В первом из них участвовали 40 пациентов (20 — активный препарат, 20 — плацебо) с фракцией выброса (ФВ) $\leq 35\%$ и анемией (Hb $< 12,5$ г/дл у мужчин и $< 11,5$ г/дл у женщин) при концентрации у них ферритина в плазме < 100 пг/мл и насыщении трансферрина железом $< 20\%$. Лечение заключалось во в/в введении 200 мг железа 1 раз в неделю в течение 5 недель, срок наблюдения пациентов составил 26 недель. К концу наблюдения в группе активного препарата в отличие от плацебо наблюдали достоверное ($p < 0,01$) улучшение симптоматики и параметров качества жизни, снижение класса по NYHA,

повышение переносимости нагрузки, снижение концентрации циркулирующего NT-pro-BNP, чему сопутствовала нормализация уровня Hb, содержания ферритина и насыщения трансферрина [79].

В следующее, обнародованное в 2008 г., испытание того же сахарата железа (Венофер) было включено 35 пациентов с ХСН с различным уровнем Hb и дефицитом железа, в качестве критериев которого были установлены уровень ферритина < 100 нг/мл (абсолютный железодефицит) либо 100–300 нг/мл при насыщении трансферрина $< 20\%$ (относительный железодефицит) — так называемые прагматические критерии FERRIC-HF, ставшие ориентиром для последующих клинических протоколов. Схема терапии состояла во введении 200 мг препарата еженедельно до достижения уровня ферритина 500 нг/мл и затем 200 мг ежемесячно (поддерживающий этап). В конце 18-месячного периода наблюдения в группе активного лечения наблюдали достоверное возрастание уровня ферритина и сатурации трансферрина, увеличение максимального потребления кислорода на пике нагрузки и времени ее выполнения наряду с достоверным снижением класса по NYHA [80].

Полученная впоследствии доказательная база эффективности при ХСН карбоксимальтозы железа более обширна и представлена двумя многоцентровыми рандомизированными плацебо-контролируемыми испытаниями — FAIR-HF (2009) и CONFIRM-HF (2014).

В исследование FAIR-HF вошло 459 пациентов с систолической ХСН (ФВ $\leq 40\%$ II–III классов по NYHA с уровнем Hb от 95 до 135 г/л и железодефицитом, критерии которого соответствовали таковым в исследовании FERRIC-HF. Испытуемый препарат (с) вводили по 200 мг 1 раз в неделю до полного восполнения дефицита железа, потребность в котором вычислялась по стандартной формуле Ganzoni [81]. После этого, на поддерживающем этапе, ту же дозу вводили 1 раз в месяц до окончания периода наблюдения, составившего 24 недели. В конце вышеуказанного срока наблюдения в группе активного препарата наблюдали, в сравнении с плацебо, существенное достоверное улучшение симптоматики самочувствия по стандартизованной шкале самооценки (Patient Global Assessment score), существенное улучшение индекса качества жизни по обоим использовавшимся шкалам (EQ-SD и KCCQ), снижение класса по NYHA и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (соответственно +39 м и +9 м, $p < 0,001$). Уровень Hb в группе с исходной анемией (Hb < 120 г/дл) нормализовался и стал сопоставимым с таковым в подгруппе без анемии [82]. Устранение

железодефицита с помощью карбоксималтозы железа сопровождалось улучшением функции почек, выразившемся в достоверном повышении СКФ [83].

Наибольшее по продолжительности испытание препаратов в/в железа — CONFIRM-HF (2014) — охватило 304 пациента с ХСН II-III класса по NYHA с ФВ $\leq 45\%$, повышенным уровнем натрийуретических пептидов и теми же, что и в исследованиях FERRIC-HF и FAIR-HF, критериями абсолютного и относительного железодефицита. В исследование вошли пациенты как со сниженным, так и нормальным уровнем Hb, который в среднем составил 12,4 г/дл. В качестве первостепенной конечной точки рассматривали изменения дистанции 6-минутной ходьбы, а в качестве второстепенных — динамику класса по NYHA, параметров шкал самочувствия, качества жизни и физической слабости, а также частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией СН. Феринжент вводили в виде в/в болюса, соответствовавшего 500 или 1000 мг железа, при этом суммарная доза последнего за период активной фазы терапии (6 недель) составляла, в зависимости от полноты устранения железодефицита, от 500 до 2000 мг. В поддерживающей фазе вводили по 500 мг Fe на этапах 12, 24 и 36 недель, однако лишь в случаях, если на данный момент железодефицит сохранялся. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Срок наблюдения пациентов составил 52 недели.

Средняя доза препарата, понадобившаяся для коррекции железодефицита, составила 1500 мг, варьируя от 500 до 3500 мг, причем у 75% пациентов для нормализации и поддержания нормального статуса Fe понадобилось не более 2 инъекций. Лечение Феринжентом ассоциировалось с существенным увеличением дистанции 6-минутной ходьбы на этапах 24 недели (разница с плацебо 33 м, $p < 0,002$) и 52 недели (36 м; $p < 0,001$). Статистически достоверное терапевтическое преимущество группы активного лечения перед плацебо в отношении класса по NYHA, шкал самочувствия, качества жизни и слабости наметилось с 24-й недели и сохранялось до конца исследования. Кроме того, лечение Феринжентом было сопряжено с существенным (на

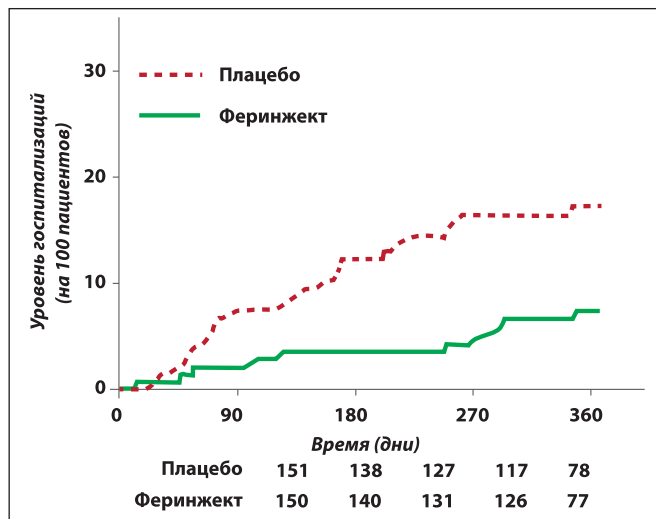


Рис. 3. Время до первой госпитализации в связи с декомпенсацией СН в исследовании CONFIRM-HF [84]

61%, $p = 0,009$) уменьшением количества случаев госпитализации в связи с усугублением СН (рис. 3), а число смертельных случаев за годичный период наблюдения было сопоставимым в группе активного лечения (12) и плацебо (14). Безопасность внутривенной терапии Феринжентом оказалась весьма высокой, о чем свидетельствовало практически одинаковое количество задокументированных побочных явлений за период наблюдения в группах активного препарата и плацебо [84].

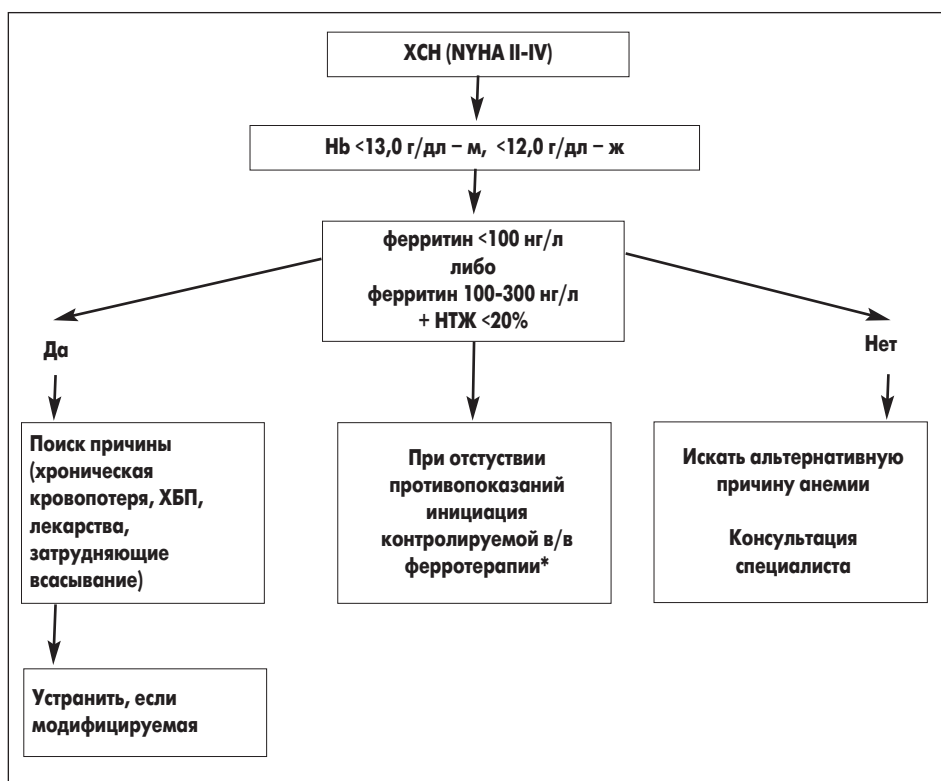


Рис. 4. Схема лечебной тактики при анемии у пациента с ХСН

Примечания: м — мужчины, ж — женщины; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ХБП — хроническая болезнь почек; *карбоксималтозат либо сахарат Fe.

Интерпретация результатов исследования CONFIRM-HF, включавшего пациентов с железодефицитом независимо от наличия у них анемии, выходит за рамки настоящей публикации, поскольку касается более широкой, нежели лечение анемии при ХСН, и исключительно интересной проблемы, а именно — железодефицита как такового у данной категории пациентов. Так или иначе, на сегодняшний день получены серьезные доказательства высокой клинической эффективности карбоксимальтозы железа как наиболее современной внутривенной формы Fe при ХСН.

В свете вышеизложенного может быть рекомендован представленный на рисунке 4 алгоритм коррекции анемии, сопряженной с абсолютным либо функциональным железодефицитом у пациентов с ХСН.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что для анемии при ХСН характерно многообразие механизмов, которые, по всей видимости, могут параллельно участвовать в ее формировании. Концепция АХЗ как едва ли не самого актуального механизма анемии при ХСН, хорошо обоснована и выглядит привлекательно, однако оставляет открытым вопрос о том, почему у значительной части пациентов с клинически выраженной, прогрессирующей ХСН уровень Hb остается нормальным вплоть до финального этапа заболевания. Предстоящие исследования должны дать ответ на этот вопрос.

Наличие при ХСН хронической анемии, сопряженной с лабораторными признаками абсолютного либо относительного железодефицита, должно рассматриваться в качестве сигнала к инициации контролируемой внутривенной ферротерапии, предпочтительно карбоксимальтозой либо сахаратом железа. Важность такой терапии определяется предоставляемыми ею возможностями существенного и стойкого улучшения самочувствия, качества жизни и клинико-функционального состояния таких пациентов.

Литература

1. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1780-1786.
2. Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J. et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 114. — P. 112-119.
3. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S. et al. Anemia and change in hemoglobin over time relates to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from ValHeFT // *Circulation.* — 2005b. — Vol. 112. — P. 1121-1127.
4. Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A. et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1440-1446.
5. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 888-891.

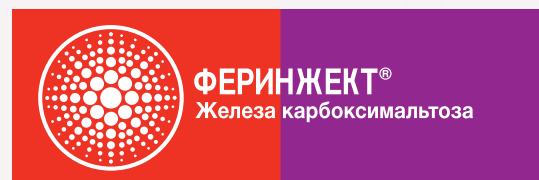
6. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Яновский Г.В. та ін. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA // *Серце і судини.* — 2009. — № 1. — С. 81-85.
7. Koury S.T., Bondurant M.C., Koury M.J. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization // *Blood.* — 1988. — Vol. 71. — P. 524-537.
8. Donnley S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critimeter // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2001. — Vol. 38. — P. 415-425.
9. Koury S.T., Bondurant M.C., Koury M.J. et al. Localisation of cells producing erythropoietin in murine liver in situ hybridization // *Blood.* — 1991. — Vol. 77. — P. 2497-2503.
10. Jelkman W. Molecular biology of erythropoietin // *Int. Med.* — 2004. — Vol. 43. — P. 649-659.
11. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2007. — Vol. 3. — P. 20-30.
12. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228. — P. 1-14.
13. Smrzova J., Balla J., Barany P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents — what do we know and what needs to be clarified? *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — Vol. 20 (Suppl 8). — P. 2-7.
14. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* — 199. — Vol. 341. — P. 1986-1995.
15. Anker S.D., von Haehling S. Anemia in chronic heart failure // *Bremen, UNIMED*, 2008. — 79 p.
16. Aisen P., Wessling-Resnick M., Leibold E.A. Iron metabolism // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 200-206.
17. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *New. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1011-1023.
18. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *J. Science.* — 2004. — Vol. 306. — P. 2051-2053.
19. Amsalem Y., Garty M., Schwartz R. et al. Prevalence of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure // *Europ. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 1029-1036.
20. Anand I.S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology // *Heart. Fail. Rev.* — 2008. — Vol. 13. — P. 377-378.
21. Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 190-203.
22. Thomas S., Rampersad M. Anemia in diabetes // *Acta Diabetol.* — 2004. — Vol. 41 (Suppl. 1). — P. 13-17.
23. Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L. et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anemic heart failure patients // *Europ. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 1510-1515.
24. George J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1304-1309.
25. Andrew J.S. The pathophysiological basis of anemia in chronic heart failure // *Europ. J. Heart Failure Suppl.* — 2003. — Vol. 2/2. — P. 213-216.
26. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease // *Blood. Rev.* — 2002. — Vol. 16. — P. 87-96.
27. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 141-146.
28. Toblli E.E., Silverberg D.S., Di Gennaro F. et al. CRAS. Cardio Renal Anemia Syndrome: Basic and Clinical Aspects / *Buenos Aires*, 2008. — 115 p.
- 28 a. Scrutinio D., Passantino A., Santoro D. et al. The cardiorenal anemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival // *Europ. J. Heart Failure.* — 2011. — Vol. 13. — P. 61-67.
29. Nemeth E., Valore E.V., Terrino M. et al. Hcpidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type-II acute phase protein // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 2461-2463.
30. Suzuki T., Hanawa H., Jiamo S. et al. Inappropriate expression of hcpidin by liver congestion contributes to anemia and relative iron deficiency // *J. Cardiac. Failure.* — 2014. — Vol. 20. — P. 268-277.
31. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 223-225.
32. Sandek A., Rauchhaus M., Anker S.D. et al. The emerging role of the gut in chronic heart failure // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2008. — Vol. 11. — P. 632-639.
33. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // *Сердечная недостаточность.* — Том 4. — № 5. — С. 224-228.
34. Silverberg D.S., Wexler D., Jaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2002. — Vol. 4. — P. 681-686.

35. Parsi A., Kleber F.X. Anemia in heart failure: its diagnosis and management // *Europ. J. Heart Failure*. – 2003. – Vol. 5. – P. 3-4.
36. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anemia in patients with chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2232-2237.
37. Westernbrink B.D., Voors A.A., de Boer R.A. et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients // *Europ. J. Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12. – P. 676-684.
38. Jankowska E.A., von Haehling S., Anker S.D. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // *Europ. J. Heart Failure*. – 2013. – Vol. 34. – P. 816-826.
39. Амосова К.М., Царалунга В.М. Залізодефіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю // *Серце і судини*. – 2013. – № 4. – С. 19-26.
40. Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2485-2489.
41. Westernbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A. et al. Anemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 166-171.
42. Androne A.-S., Katz S.D., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 226-229.
43. Adlbrecht C., Kommata S., Hulsmann M. et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume // *Europ. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2343-2350.
44. Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor in the response to erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1836-1841.
45. UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013).
46. Mc Murray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2012.
47. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1737-1744.
48. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 294-299.
49. Usmanow R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S. et al. Intravenous iron erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency // *J. Nephrol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 236-242.
50. Bergmann M.W., Haufe S., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F. et al. A pilot study of chronic, low-dose epoetin- β following percutaneous coronary erythropoietin suggests safety, feasibility, and efficacy in patients with symptomatic ischaemic heart failure // *Europ. J. Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13. – P. 560-568.
51. Ponikowski P., Anker S.D., Szachiewicz J. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 753-762.
52. Gihissis J.T., Kourea K., Panou F. et al. Effect of darbepoetin alfa on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 751-757.
53. Ghali J.K., Abraham W.T., Fonarow G.C. et al. Randomized double-blind trial darbepoetin alfa patients with symptomatic heart failure and anemia // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 526-535.
54. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 584-590.
55. Singh A.K., Szczec L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2085-98.
56. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2019-32.
57. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1210-9.
58. Jackevicius C.A., Shutieng Fan C., Warner A. Clinical outcomes of erythropoietin use in heart failure patients with anemia of chronic kidney disease // *J. Cardiac. Failure*. – 2014. – Vol. 20. – P. 327-333.
59. Vaziri N.D., Zhou X.J. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – p.1082-8.
60. Kleijn L., Westenbrink B.D., von der Meer P. Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? // *Europ. J. Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15. – P. 479-481.
61. Anker S.D., von Haehling S. Iron deficiency and anemia in heart failure. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag; 2012.
62. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? // *Europ. J. Heart Failure*. – 2015. – Vol. 17. – P. 248-262.
63. Crichton R.R., Danielson B.G., Geiser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration, 4 th ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG; 2008.
64. Tobli J.E., Cao G., Olivieri L. et al. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats // *Pharmacology*. – 2008. – Vol. 82. – P. 127-137.
65. Reinisch W., Staun M., Bhandari S. et al. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *J. Crohns. Colitis*. – 2013. – Vol. 7. – P. 429-440.
66. Geisser P., Burkhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations // *Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 3. – P. 12-33.
67. Ericksen K., Ulvik R.J., Grimstad T. et al. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 831-838.
68. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1561-1569.
69. Sandek A., Swidsinski A., Schroedil W. et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure. A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1092-1102.
70. Darshan D., Frazer D.M., Anderson G.J. Molecular basis of iron-loading disorders // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 12. – P. 36.
71. Macdougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis kidney disease (NDCKD) patient: oral or intravenous? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 473-482.
72. Nielsen P., Kongi R., Buggisch P. et al. Bioavailability of oral iron drugs as judged by a ⁵⁹Fe-whole-body counting technique in patients with iron deficiency anemia. Therapeutic efficacy of iron (II)-glycine sulfate // *Arzneimittelforschung*. – 2005. – Vol. 55. – P. 376-381.
73. Danielson B.G. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl 2). – S93-S98.
74. Aapro M., Osterborg A., Gascon P. et al. Prevalence and management of cancer-related anemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1954-1962.
75. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443-1449.
76. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. 3.2. Using iron agents // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47 (Suppl 3). – S58-S70.
77. Geiser P., Baer M., Schaub E. Structure/toxicity relationship of parenteral iron preparations // *Arzneimittelforschung*. – 1992. – Vol. 42. – P. 1439-1452.
78. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? // *Europ. J. Heart Failure*. – 2015. – Vol. 17. – P. 248-262.
79. Tobli J.E., Lonbrana A., Gennaro F. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1657-1665.
80. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. Effect intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 103-112.
81. Canzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experiment possibilities // *Schweiz Med Wochensh.* – 1970. – Vol. 100. – P. 301-303.
82. Anker S.D., Colet I.C., Filippatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // *New England J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2436-48.
83. Ponikowski P., Filippatos G., Colet J.C. et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study // *Europ. J. Heart Failure*. – 2015. – Vol. 17. – P. 329-339.
84. Ponikowski P., von Veldhuisen D.J., Comin-Colet J. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency // *Europ. J. Heart Failure*. – 2014. ■



Мир ждет его

Его мир не должен зависеть от дефицита железа.
Его мир должен принадлежать его семье, внуку и любимым делам.
Ваш выбор ферротерапии может определить, каким будет его мир.
Феринжект® эффективно восстановит его уровень железа
и возвратит к прогулкам с внуком как можно быстрее.¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. Действующее вещество: 1 мл раствора содержит 180 мг железа карбоксимальтозы, что эквивалентно 50 мг железа. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций и инфузий. **Фармакологическая группа.** Антианемические средства для парентерального введения. Препараты железа (III). Код АТС ВОЗAC01. **Показания.** Феринжект® применяют при железодефицитных состояниях пациентам, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анемия, не связан-

ная с дефицитом железа, например микроцитарная анемия; наличие признаков перенасыщения организма железом или нарушения процесса утилизации железа. **Фармакологические свойства.** Феринжект® содержит железо в стабильном комплексе легкоусвояемого железа, благодаря чему количество слабосвязанного железа (также известного как неустойчивое и свободное железо) очень невелико. Эти уникальные свойства карбоксимальтозного комплекса позволяют ввести высокие терапевтические дозы железа быстро и безопасно. **Побочные реакции.** Головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, реакции в месте введения препарата, тошнота. **Категория отпуска.** По

рецепту. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/13356/01/01 от 22.11.2013. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. 2. Evstatiev R. et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53. 3. Kulnigg S. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92.

Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет свое значение как потенциально фатальная стадия любого кардиоваскулярного заболевания, демонстрируя устойчивый рост частоты в общей популяции, что сопровождается прогрессивным увеличением экономических затрат системы здравоохранения в отношении улучшения клинического статуса пациентов, повышения качества их жизни, снижения риска смерти [48, 53].

В исследованиях последних лет показано существенное снижение вероятности 5-летней выживаемости у пациентов с ХСН по сравнению с лицами без таковой независимо от этиологической причины, непосредственно вызвавшей возникновение дисфункции миокарда [12, 66]. К сожалению, современные методы лечения ХСН пока не в состоянии обеспечить снижение уровня смертности таких больных до популяционного порога независимо от возраста пациентов и этиологической природы заболевания [57, 78]. В данном контексте ранняя диагностика ХСН, адекватная оценка кардиоваскулярного риска, выбор стратегии лечения рассматриваются как основные детерминанты повышения выживаемости и качества жизни больных с ХСН. При этом роль биологических маркеров для пациентов с различными фенотипами ХСН недостаточно точно определена.

Настоящий обзор посвящен обсуждению роли биологических маркеров в оценке эволюции, патофизиологических и прогностических различий ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Определение фенотипов ХСН

Хроническая сердечная недостаточность определяется как синдром, развивающийся в результате возникновения и прогрессирования различных заболеваний, включая кардиоваскулярные, приводящих к неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватный метаболическим потребностям организма, что сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими сдвигами, кардиоваскулярным ремоделированием и нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения [49, 79].

К настоящему времени сложилось довольно устойчивое представление о существовании фенотипических особенностей ХСН, отражающихся в формировании дисфункции миокарда со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ [1]. Оба фенотипа ХСН значительно отличаются не только по этиологии, патогенезу, отчасти клиническим проявлениям, но и по причинам наступления неблагоприятных клинических исходов и общей продолжительности жизни пациентов [2, 3].

Результаты предшествующих обсервационных, популяционных и клинических исследований свидетельствовали о том, что ХСН со сниженной ФВ ЛЖ чаще встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенного инфаркта миокарда (около 2/3 всех больных), пациентов с кардиомиопатиями с дилатационным фенотипом (табл. 1). Напротив, у лиц с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом 2 типа, а также легочной АГ (ЛАГ) частота встречаемости ХСН

Таблица 1. Сопоставление фенотипов ХСН

Таблица 1. Сопоставление фенотипов ХСН		
Характеристики	Фенотип «систолическая дисфункция»	Фенотип «диастолическая дисфункция»
Возраст пациентов	Превалируют лица молодого и среднего возраста	Превалируют пациенты пожилого и старшего возраста
Гендерные особенности	Превалируют мужчины	Превалируют женщины
Преобладающая этиология	ИБС, ДКМП, сахарный диабет, АГ	АГ, анемия, ожирение, сахарный диабет, ХОЗЛ, ХБП, ГКМП
Глобальная ФВ ЛЖ	Менее 45%	Более 45-50%
КДО	Значительно увеличен	Не изменен, реже снижен
КСО	Значительно увеличен	Может быть увеличен
КДД ЛЖ	Значительно увеличено	Увеличено
Дилатация ЛП	Значительная	Умеренная
Тип ремоделирования ЛЖ	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование
«Жесткость» ЛЖ	Не изменена или умеренно повышена	Значительно увеличена
Соотношение E/Em	Обычно более 15 ед., реже превышает 8 ед.	Обычно более 8 ед.
Концентрация МНУП/NT-pro-МНУП с отрицательным диагностическим значением	Обычно <300 пг/мл и <100 пг/мл соответственно при острой манифестации и <125 пг/мл и <35 пг/мл соответственно при относительно постепенной эволюции	
Концентрация MR-pro-ПНУП с отрицательным диагностическим значением	Обычно <120 пмоль/л при острой манифестации	
Кардиоспецифические тропонины	Обычно повышены пропорционально тяжести глобальной контрактильной дисфункции Отмечается элевация в ≥10 раз при формировании некрозов миокарда	
Цистатин С	Существенное повышение	Умеренное или существенное повышение
sST2-протеин	Существенное повышение	Умеренное или существенное повышение
NGAL	Существенное повышение у лиц с тяжелыми гемодинамическими нарушениями и высоким риском развития кардиоренального синдрома 1 и 2 типов независимо от величины ФВ ЛЖ	
Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДД – конечно-диастолическое давление, ЛП – левое предсердие, МНУП – мозговой натрийуретический пептид, MR-pro-ПНУП – среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ХБП – хроническая болезнь почек, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, NGAL – ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокаин.		

со сниженной ФВ ЛЖ существенно меньше [44, 48, 49, 59, 79]. При этом около половины всех пациентов с ХСН имеют сохраненную ФВ ЛЖ, несмотря на наличие клинических признаков дисфункции миокарда [42].

Интересно, что этот фенотип ХСН превалирует в женской популяции, у лиц пожилого возраста, пациентов с АГ, анемией, ожирением, ХБП, сахарным диабетом 2 типа, ХОЗЛ [4]. Большинство экспертов, отмечая коморбидность в качестве одного из факторов, способствующих формированию различных фенотипов ХСН, придерживаются сдержанной позиции в отношении непосредственной роли экстракардиальных факторов в патоморфозе дисфункции миокарда и ее клинической эволюции.

Это объясняется отсутствием существенных различий в частоте встречаемости большинства коморбидных состояний между обоими фенотипами ХСН [29].

С другой стороны, необходимость распределения пациентов с ХСН в когорты в зависимости от величины ФВ ЛЖ объясняется существованием серьезных различий в ожидаемой 5-летней выживаемости и риске повторных госпитализаций [28, 65]. Несмотря на то что оба фенотипа ХСН, ассоциированные с различной величиной ФВ ЛЖ, характеризуются неблагоприятным прогнозом, установлено, что риск наступления летального исхода для больных со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с сохраненной ФВ ЛЖ значительно выше [5, 9, 51].

Заслуживает внимания тот факт, что клиническая оценка тяжести ХСН, основанная на верификации функционального класса (ФК) по классификации NYHA, часто не ассоциируется с величиной глобальной ФВ ЛЖ и уровнем прогностических биологических маркеров, таких как NT-фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MНУП), галектин-3, sST2-протеин, фактор роста и дифференцировки фибробластов-15, кардиоспецифические тропонины, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокаин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) [2, 33, 34, 80].

ХСН может являться результатом относительно длительной эволюции кардиоваскулярного заболевания. Вместе с тем прогрессирование ХСН может проявляться либо внезапным, либо постепенным усилением или появлением новых клинических симптомов дисфункции миокарда [44]. Острая декомпенсация ХСН, повлекшая за собой госпитализацию, как правило, обусловлена сочетанием нескольких факторов, а именно: прогрессированием дисфункции миокарда, нейрогуморального дисбаланса, системного воспаления [79]. При этом остро декомпенсированная ХСН рассматривается как самостоятельный синдром вне острой СН [28]. Рациональность выделения остро декомпенсированной ХСН как еще одного фенотипа ХСН вызывает сомнения. Доминирующий подход к фенотипированию ХСН основывается на представлениях о естественной эволюции ХСН (рис. 1). При этом оба фенотипа представляют собой разные патогенетические стадии эволюции ХСН [17], причем различия в величине ожидаемой продолжительности жизни, показателях смертности и потребности в госпитализации у пациентов с обоими фенотипами ХСН не зависели от этиологии дисфункции миокарда [6, 16, 24, 26, 31, 65].

Однако вышеописанные особенности в популяциях пациентов с ХСН с различными типами тотальной контрактильной дисфункции нивелировались при пролонгации наблюдения за ними [8]. Интересно, что среди больных со сниженной ФВ ЛЖ краткосрочная выживаемость была существенно выше в том случае, когда в результате терапевтических вмешательств удавалось добиться повышения значений ФВ ЛЖ. Эти данные повлекли за собой изменения в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, ACCF/АНА) по ХСН, которые сегодня рассматривают возможность дополнительной стратификации таких больных как устойчиво ответивших на традиционное

лечение [79]. С другой стороны, было бы неправомерно считать, что сохраненная ФВ ЛЖ при ХСН исключает глобальные контрактильные нарушения в принципе. Так, используя метод оценки деформации стенок миокарда, удалось продемонстрировать наличие нарушений глобальной контрактильности ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [40]. При этом большинством исследователей была подтверждена тесная ассоциация между величиной глобальной ФВ ЛЖ и степенью снижения скорости продольной и/или циркулярной деформации ЛЖ даже после коррекции данных в зависимости от традиционных показателей диастолической функции (доплерографический индекс, E' и E/Em), давления наполнения ЛЖ, а также циркулирующего уровня NT-pro-MНУП [15, 40, 45]. Существуют данные о наличии прямой ассоциации между выраженностью глобальной механической диссинергии ЛЖ и циркулирующим уровнем NT-pro-MНУП [56]. Кроме того, степень уменьшения продольной, радиальной и циркулярной деформации стенки ЛЖ обладает независимой от ФВ ЛЖ предикторной ценностью у пациентов с ХСН в отношении кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций [15, 81]. Однако нарушение скорости деформации стенок ЛЖ не обеспечивает повышение предикторной ценности ФВ ЛЖ у больных с ХСН со снижением последней [81]. Напротив, снижение продольной деформации ЛЖ тесно ассоциируется с показателем общей смертности [30, 54]. При этом предсказуемая ценность глобальных диссинхроний стенок миокарда у пациентов с ХСН не зависит от этиологической природы дисфункции миокарда [7, 21, 67].

В целом сформировалась точка зрения о том, что ранние стадии дисфункции миокарда тесно связаны с формированием диастолических нарушений вследствие повышения «жесткости» миокарда, что отражается в появлении механических диссинергий стенок желудочков при сохранении величины глобальной ФВ ЛЖ. Клинические признаки ХСН, возникающие у пациентов с изолированными диастолическими нарушениями, свидетельствуют о формировании диастолической ХСН. В дальнейшем прогрессирование дисфункции миокарда неразрывно связано с ухудшением механических качеств стенок желудочков, влекущим за собой сферическую трансформацию полостей сердца, редукцию величины глобальной ФВ ЛЖ и дисрегуляцию межвентрикулярного взаимодействия. Принято считать, что на этапе возникновения глобальной контрактильной дисфункции миокарда доминирование диастолических нарушений исчезает,

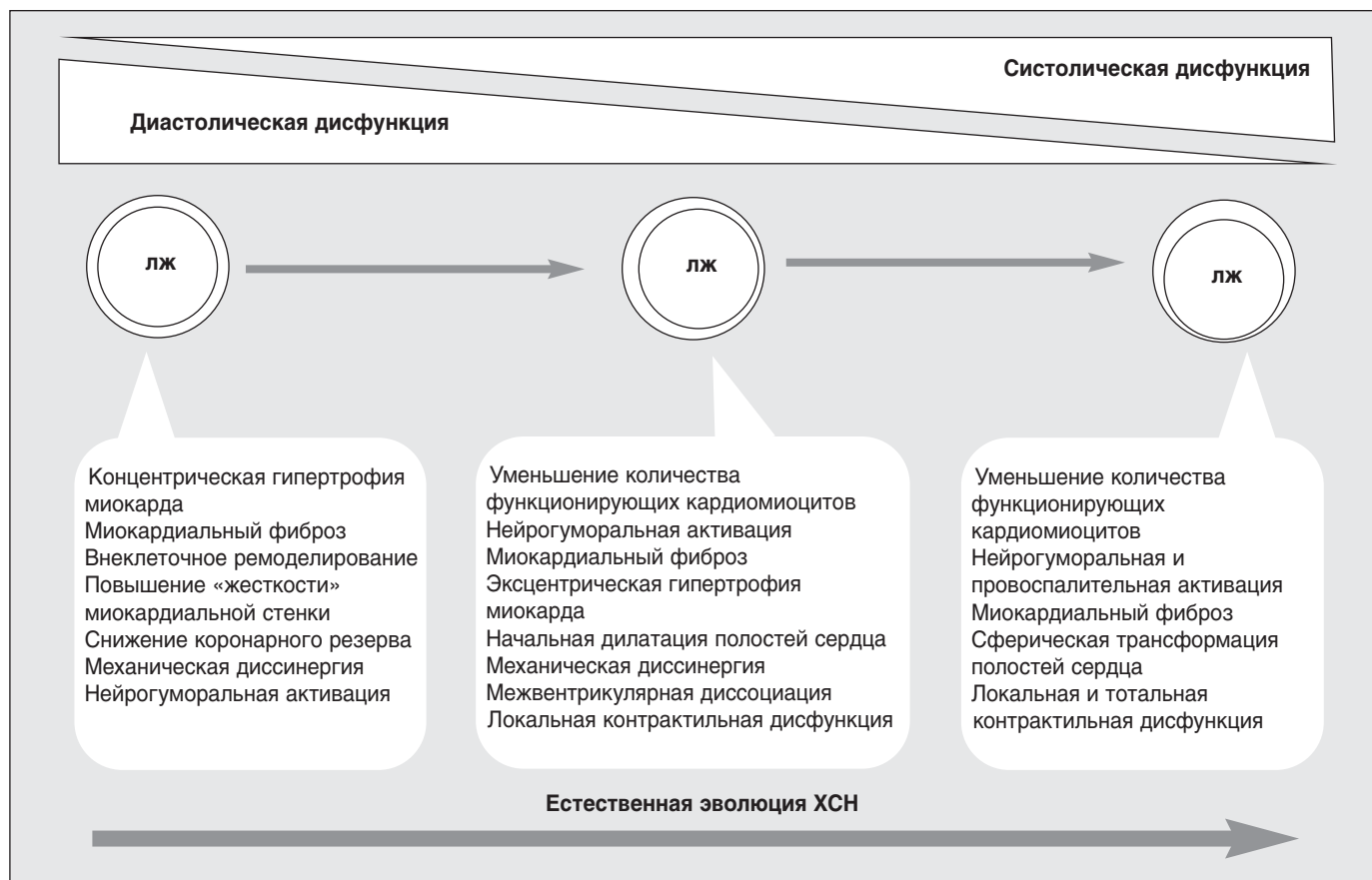


Рис. 1. Концептуальные представления об эволюции диастолической дисфункции в систолическую ХСН

а прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ является индикатором тяжести ХСН (рис. 1).

Новая парадигма формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

На протяжении последних десятилетий представления о формировании ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в значительной мере поддерживались доказательствами тесной взаимосвязи между так называемой перегрузкой давлением ЛЖ, с одной стороны, и нарушениями его структуры и функции — с другой [58]. Экспериментальные исследования, выполненные на различных моделях ХСН, позволили установить превалирование концентрической гипертрофии или концентрического ремоделирования ЛЖ над эксцентрическими формами ремоделирования на фоне выраженного экстрацеллюлярного фиброза, приводящего к нарушениям релаксационной функции [18]. При этом фенотипический ответ в виде ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ формируется вследствие доминирования низкоинтенсивной системной провоспалительной активации, индуцированной коморбидными состояниями, которые в свою очередь рассматриваются как непосредственная причина ХСН (сахарный диабет 2 типа, АГ, ожирение) (рис. 2). Системный

провоспалительный ответ способствует снижению биодоступности эндогенных вазодилаторов, таких как оксид азота, стимулируя повышение активности оксидативного стресса [18, 22]. Это, в свою очередь, способствует формированию дисфункции эндотелия артерий и эндокарда, которые рассматриваются в качестве основных условий для возникновения микроваскулярной дисфункции кардиомиоцитов [22, 73]. Формирующиеся дисметаболические нарушения в последних, индуцируемые как системным воспалительным ответом, так и вторичной ишемией миокарда, обуславливают снижение эффективности функционирования мембран-зависимых ионных насосов, приводя к дефектам процессов фосфорилирования ряда ключевых внутриклеточных ферментов, сигнальных молекул и структурных протеинов, таких как фосфоламбан, циклический ГМФ, протеинкиназа G и титин. В результате активации внутриклеточных сигнальных систем (Akt-STAT2-, митоген-активируемой киназы) и повышения транскрипционного потенциала ядерных факторов формируется гипертрофия миокарда, ассоциированная с повышением его «жесткости», а нарушение фосфорилирования структурного протеина титина приводит к ухудшению релаксационной способ-

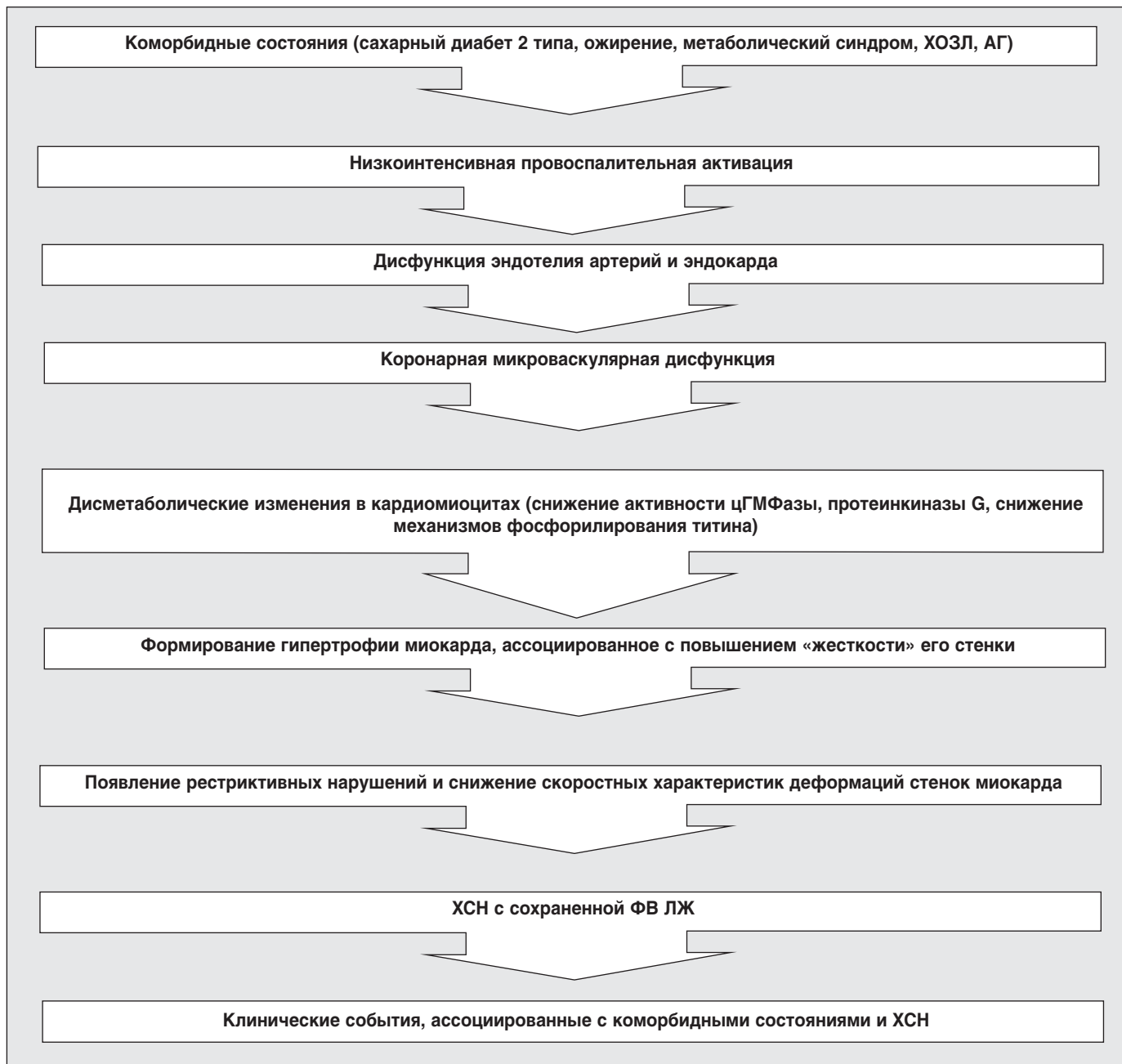


Рис. 2. Новая концептуальная модель формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

ности миокарда, возникновению механической диссинергии и межвентрикулярной диссоциации. Клиническим эквивалентом этого процесса является ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В свою очередь клиническая неоднородность пациентов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ привела к попыткам представить возможное разнообразие как фенотипические варианты (рис. 3). Действительно, среди больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ можно было бы выделить три основных фенотипа: фенотип «А» (асимптомная дисфункция), связанный с формированием диастолической дисфункции ЛЖ, которая манифестирует при избыточных физических нагрузках;

фенотип «В», при котором диастолическая дисфункция ЛЖ ассоциируется с ретенцией жидкости и «объемной» перегрузкой правого желудочка (ПЖ), и фенотип «С», ассоциированный с клинически значимой ЛАГ и систолической дисфункцией ПЖ [27]. Условность подобной градации очевидна, а ее концепция также основана на представлениях о естественной эволюции дисфункции миокарда ЛЖ. Однако авторы не рассматривают трансформацию ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в ХСН со сниженной ФВ ЛЖ как облигатный этап прогрессирования заболевания, соглашаясь, таким образом, с идеей о независимости существования различных фенотипов

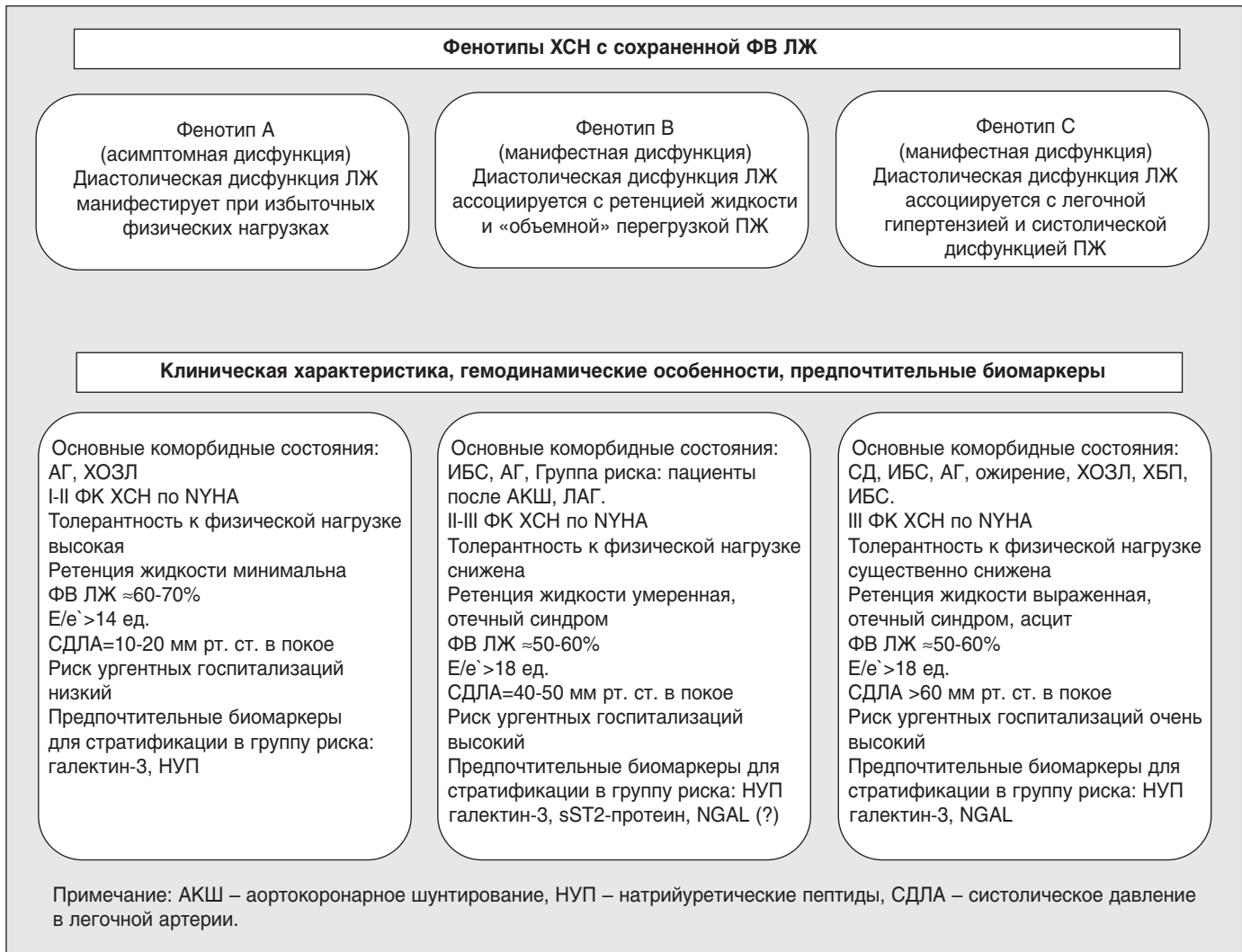


Рис. 3. Вероятные фенотипы ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (модифицировано из работы М. Guazzi, 2014)

ХСН, преобладающе определяющих риск неблагоприятного исхода и продолжительность жизни пациентов [20].

Сопоставление концепций формирования различных фенотипов ХСН

Принципиальным отличием новой концептуальной модели формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ от предыдущей является изменение представлений о доминирующей роли экстракардиальных механизмов, таких как «перегрузка» ЛЖ объемом или давлением, в направлении кардиоваскулярных – коронарной микроваскулярной дисфункции воспалительного происхождения и асимптомной ишемии. При этом вентрикулярное ремоделирование при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ существенно отличается от такового при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. В основе этих различий лежат инициальные процессы, которые для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сопряжены с ранней и относительно быстрой потерей количества функционирующих кардиомиоци-

тов, тогда как при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ведущее значение в патогенезе приобретают так называемые фибропролиферативные процессы, а именно: концентрическая гипертрофия, внеклеточное ремоделирование с распространенным фиброзом [59]. Последние в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных молекулярных мишеней для реализации новой стратегии терапии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, исходящей из допущения, что фокусировка направления будущего вмешательства должна непосредственно затрагивать интерстиций и механизмы реализации его ремоделирования [62, 77].

В целом новая парадигма формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не является радикально альтернативной традиционному взгляду на этот процесс и, скорее, представляет собой ответ на изменившиеся возможности для будущих стратегий лечения [69, 70]. При этом два фенотипических ответа в виде ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ отражают скорость естественной прогрессии и мо-

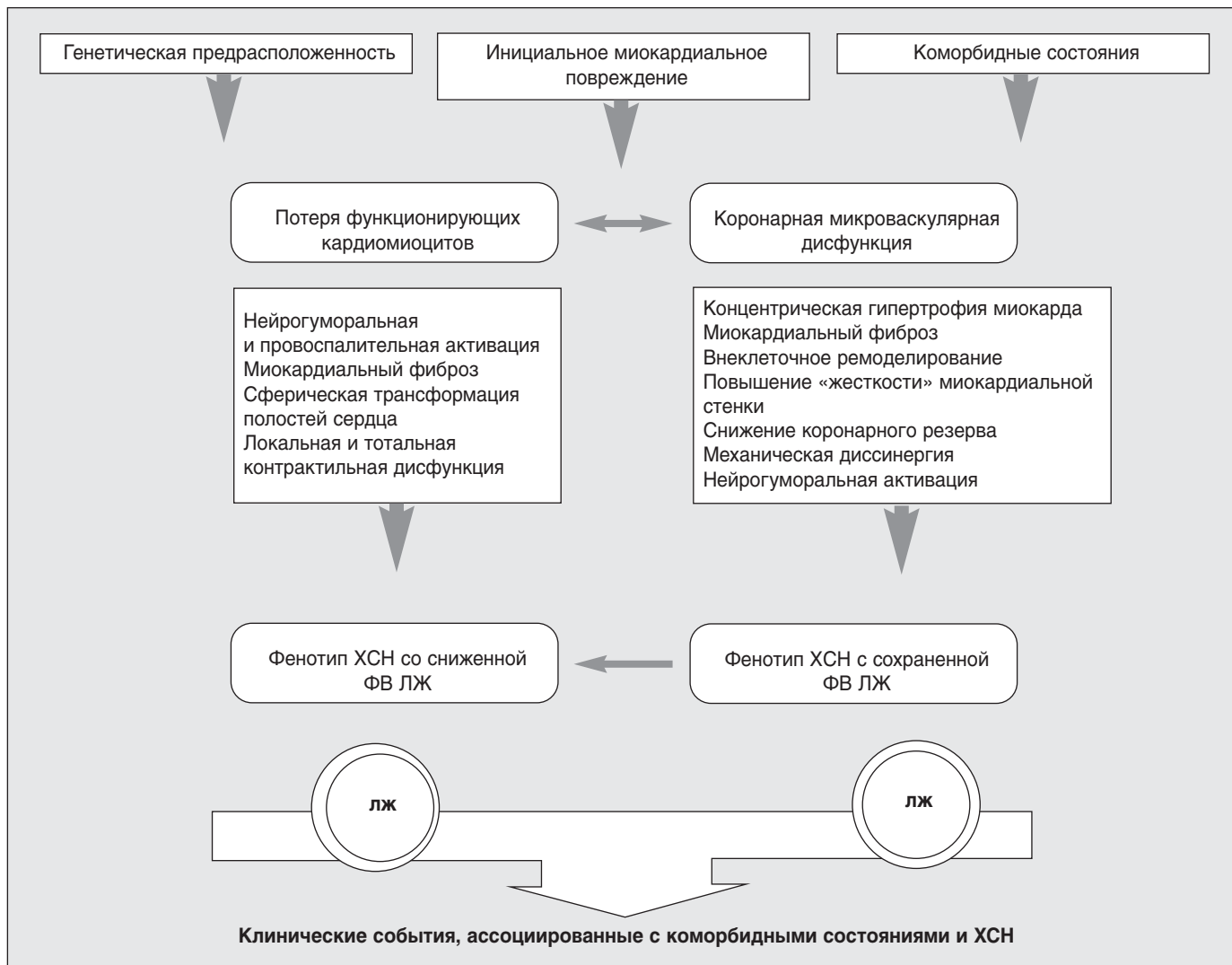


Рис. 4. Принципиальная концепция формирования и прогрессирования ХСН исходя из существования двух фенотипов миокардиальной дисфункции

гут быть сопряжены с одинаковыми инициальными причинами. Не исключено, что формирование того или иного фенотипа ХСН может быть связано с некими генетическими предпосылками, такими как полиморфизм генов цитокиновой оси, NO-синтазы, АПФ, суперсемейств факторов роста фибробластов, фактора некроза опухоли альфа, рецепторов к эндогенным катехоламинам и др. [13, 14, 55]. Однако это не исключает факт трансформации изолированных диастолических нарушений в глобальную систолическую дисфункцию, хотя эта эволюция, скорее, представляется как частный случай естественной прогрессии ХСН (рис. 4).

Роль биологических маркеров в идентификации фенотипов ХСН и вероятности манифестации неблагоприятных клинических событий

Попытки представить универсальный высокоспецифичный диагностический биомаркер или

комбинацию нескольких биологических индикаторов отдельно для обоих фенотипов ХСН пока что не увенчались успехом [19, 33]. В соответствии с действующими клиническими соглашениями натрийуретические пептиды (МНУП, NT-pro-ПНУП, MR-pro-ПНУП, галектин-3, sST2-протеин) сохраняют свое значение как достаточно чувствительные биомаркеры ХСН на любом этапе кардиоваскулярного континуума (рис. 5). Вместе с тем высокое значение соотношения правдоподобности отрицательного результата теста свидетельствует о том, что наибольшая диагностическая ценность представителей натрийуретических пептидов достигается при их нормальных показателях [38, 41]. Тем не менее существуют сведения о том, что циркулирующий пул МНУП и NT-pro-ПНУП у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у лиц со сниженной ФВ ЛЖ [12, 61, 74]. Аналогичные данные получены и для фактора роста

и дифференциации фибробластов-15 (growth differentiation factor 15 – GDF-15), кардиоспецифических тропонинов и sST-2 протеина [61, 72]. При этом только МНУП и NT-pro-МНУП сохраняют свое прогностическое значение для пациентов с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ. Означает ли это, что существует потенциальная возможность биомаркерной идентификации различных фенотипов ХСН, не вполне ясно [2]. Интересно, что кроме мозговых натрийуретических пептидов предикторной ценностью для больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ обладают кардиоспецифические тропонины (тропонин Т) и высокочувствительный С-реактивный протеин. С другой стороны, прогностическая ценность таких биологических маркеров, как GDF-15, цистатин С, а также альбуминурии установлена только для фенотипа ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [11, 61, 72].

В целом прогностические возможности биомаркерной идентификации пациентов с различными фенотипами ХСН также неоднозначны [64]. Для больных со сниженной ФВ ЛЖ доказана высокая предсказуемая ценность маркеров миокардиального повреждения (кардиоспецифические тропонины) и маркеров биомеханического стресса (натрийуретические пептиды, копептин, [про]адреномедуллин), тогда как фенотипические биологические маркеры, характеризующие экспансию внеклеточного матрикса (галектин-3, GDF15), в большей мере помогают рекласифицировать риск у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [22]. При этом NGAL, sST2-протеин и цистатин С, вероятно, описывают либо популяционную составляющую риска (sST2-протеин), либо тяжесть

сопутствующих гемодинамических нарушений и почечной дисфункции (NGAL, цистатин С), очевидно, не проявляя необходимой специфичности к фенотипам ХСН [10].

Можно предположить, что биомаркеры, отражающие характер экспансии внеклеточного матрикса, метаболизма его компонентов или экспрессии прекурсоров последнего, вероятно, могли бы проявлять более высокую чувствительность и специфичность к идентификации риска у пациентов с различными фенотипами ХСН [2]. Действительно, данные, полученные в ходе непосредственного измерения объема внеклеточного матрикса, подтверждают наличие тесной ассоциации между последним и отдаленным прогнозом пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [76].

Однако в целом персонализированная оценка риска пациентов с ХСН в зависимости от характера предсуществующего фенотипа дисфункции миокарда с помощью биомаркерных моделей не разработана [63]. Ожидается, что именно биомаркерная стратегия позволит лучше оценивать эффективность терапевтических программ, что особенно актуально для пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ.

Биомаркерконтролируемая терапия у пациентов с различными фенотипами ХСН

К настоящему времени установлено, что эволюция ХСН может ассоциироваться с изменениями в содержании соответствующих индикаторов, определяемых с достаточно высокой точностью в биологических жидкостях и отражающих стадию заболевания, риск прогрессирования последнего или

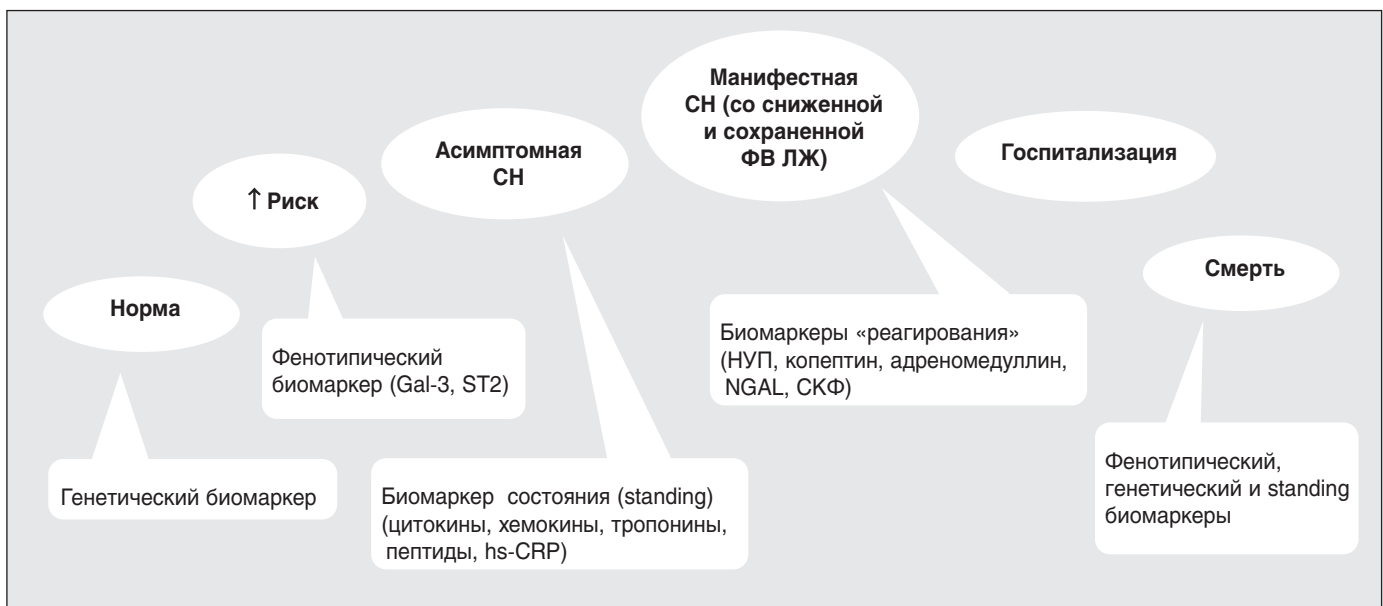


Рис. 5. Клинический континуум биомаркер-ассоциированных состояний при ХСН

вероятность неблагоприятных клинических исходов. Биомаркерконтролируемая терапия ХСН основана на допущении, что динамика некоторых биологических индикаторов может ассоциироваться с так называемым ответом на лечение. Соответ-

ственно, мониторинг уровня этих биомаркеров могло бы оказаться полезным с точки зрения оценки как эффективности лечения, так и перспектив достижения пациентом приемлемого уровня индивидуального риска. Действительно, если

Таблица 2. Перспективные биологические маркеры для пациентов с различными фенотипами ХСН

Название биомаркера	Краткая характеристика	Диагностическая ценность для ХСН	Прогностическая ценность для ХСН	Возможность идентификации фенотипа ХСН	Возможность использования для биомаркерконтролируемой терапии ХСН
Кардиотрофин-1	Интерлейкин-6-зависимый провоспалительный цитокин	Низкая	Высокая	Вероятно высокая	Не определена
Эндоглин (CD105)	Ко-рецептор трансформирующего фактора роста β	Низкая	Высокая	Не определена	Не определена
Панкреатин-ассоциированный протеин	Провоспалительный цитокин	Не определена	Не определена	Не определена	Не определена
s ST2-протеин	Представитель семейства рецепторов интерлейкина-1	Высокая	Высокая	Вероятно высокая	Не определена
Фактор роста и дифференцировки фибробластов-15	Провоспалительный цитокин	Умеренная	Высокая	Вероятно высокая	Не определена
Кардиоспецифические тропонины	Маркеры некроза и нарушения проницаемости мембраны кардиомиоцита	Низкая	Высокая	Умеренная	Вероятно умеренная
Галектин-3	Представитель семейства β -галактозидсвязывающих протеинов	Высокая	Умеренная	Умеренная	Вероятно умеренная (для больных с инфарктом миокарда и ХСН)
Карбогидратный антиген (CA-125)	Высокомолекулярный (молекулярная масса 200-1000 кДа) гликопротеин, секретируемый эндометрием	Умеренная	Высокая	Умеренная	Не определена
Микро-РНК (-30с, -146а, -221, -328, -375)	Некодируемые микро-РНК	Умеренная	Высокая	Высокая	Не определена
Эндотелиальные прогениторные клетки	Клетки-прекурсоры зрелых эндотелиоцитов	Умеренная	Высокая	Умеренная	Не определена
Апоптотические микрочастицы	Микрочастицы, секретируемые широким спектром клеток, подвергнутых апоптозу	Умеренная	Высокая	Высокая	Не определена
Матрицеллюлярные протеины	Остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин	Умеренная	Высокая	Умеренная	Отсутствует
Апелин	Лиганд для ангиотензин-подобных рецепторов-1 AP	Умеренная	Высокая	Умеренная	Не определена
NGAL	Ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокаин	Высокая	Умеренная	Не определена	Не определена

учесть, что любой больной с ХСН является «потенциальным кандидатом» для будущей ургентной/повторной госпитализации вследствие прогрессирования дисфункции миокарда и при этом его клинический статус будет прогрессивно ухудшаться с каждым новым эпизодом декомпенсации, то динамика биомаркеров, оцененная с определенным интервалом после выписки из стационара, может послужить индикатором адекватности проводимого лечения [10, 47].

Первоначально казалось, что маркеры повреждения миокарда (кардиоспецифические тропонины), биомеханического стресса (натрийуретические пептиды, копептин, адреномедуллин), провоспалительной активации (галектин-3, sST2-протеин) будут близки к идеальным для проведения биомаркерконтролируемой терапии [10, 32, 33]. Было установлено, что МНУП или NT-pro-MНУП-контролируемая терапия ХСН действительно позволяет добиться лучших успехов в повышении выживаемости и предотвращении неблагоприятных клинических исходов у пациентов с различными фенотипами дисфункции миокарда [35, 36, 43]. Однако согласованной позиции в отношении выбора целевого уровня этих биомаркеров, достижение которых могло бы быть определено как оптимальное для больных с ХСН, выработать не удалось, хотя современные клинические рекомендации (преимущественно АНА/ACC, 2013) указывают на возможность проведения МНУП/NT-pro-MНУП-контролируемой терапии ХСН [79]. В дальнейшем оказалось, что мониторинг уровня галектина-3 обладает дополнительной предсказующей ценностью только для пациентов с ХСН, развившейся вследствие ишемических причин [50]. В остальных случаях пиковая концентрация этого биомаркера по сравнению с серийными измерениями последнего обладает большей предсказующей ценностью для идентификации пациентов высокого риска. Динамический прирост концентрации копептина имеет прогностическую ценность для пациентов с острой, а не хронической сердечной недостаточностью, тогда как фактор роста и дифференциации фибробластов тестировался в основном для лиц со стабильной ИБС и высоким риском возникновения ХСН [71, 75]. Содержание ST-2-протеина ассоциируется с риском возникновения ХСН, ее тяжестью и потребностью в назначении максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов [25]. Однако повторные измерения циркулирующего уровня ST-2-протеина не могли повлиять на чувствительность процедуры стратификации пациентов в группу лиц с более высоким риском наступления летального

исхода. Это, в частности, означает, что не все биомаркеры одинаково эффективны в отношении возможности проведения биомаркерконтролируемой терапии. Фактически только МНУП/NT-pro-MНУП-контролируемая терапия ХСН в ограниченных исследованиях доказала свою клиническую эффективность [46, 52, 79].

В связи с этим можно сформулировать несколько нерешенных вопросов, относящихся к терапии ХСН, проводимой под контролем биомаркеров.

- Зависит ли выбор биомаркера для возможной биомаркерконтролируемой терапии от этиологии ХСН, ФВ ЛЖ, возраста больных и сопутствующих коморбидных состояний?
- Будет ли одинаково эффективна МНУП/NT-pro-MНУП-контролируемая терапия у больных с различными фенотипами ХСН?
- Нужно ли согласовывать выбор предпочтительного биомаркера у больного с ХСН со стратегией фармакологического лечения?
- Насколько целесообразным является самоизмерение биологических маркеров у пациентов с ХСН, и какой интервал является оптимальным для оценки эффективности терапии?
- Насколько экономически обоснованными выглядят рекомендации по внедрению биомаркерконтролируемой терапии ХСН в рутинную клиническую практику?

Все это создает основу для поиска новых биомаркеров и их сочетаний с целью повышения стратификации больных в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических событий и улучшения эффективности лечения ХСН. Таблица 2 содержит далеко не полный перечень биологических маркеров, роль которых в идентификации пациентов высокого риска с ХСН широко обсуждается.

В заключение необходимо отметить, что характер первичного фенотипического ответа у пациентов с ХСН, вероятно, является основной детерминантой естественной эволюции дисфункции миокарда и в значительной мере определяет риск наступления неблагоприятных клинических исходов в краткосрочной перспективе. Возможность использования биологических маркеров с целью стратификации пациентов с ХСН в группу риска возникновения неблагоприятных клинических исходов выглядит привлекательно, однако оптимальный выбор биомаркеров для больных с различными фенотипами ХСН, сопутствующими коморбидными состояниями не вполне определен. Биомаркерконтролируемая терапия ХСН возможна с учетом наличия доказательств влияния серийных

измерений циркулирующего уровня натрийуретических пептидов на принятие решения о модификации фармакологической стратегии. Роль других биомаркеров, включая галектин-3, sST2-протеин, в оценке эффективности терапии ХСН не установлена и активно обсуждается. Вероятно, требуется больше усилий в проведении специально спланированных клинических исследований с высокой статистической мощностью, посвященных уточнению места и роли биологических маркеров в диагностике и лечении пациентов с различными фенотипами ХСН.

Література

1. Березин А.Е. Систоліческая і діастоліческая серцева недостаточность: две стороны одного процесса? Укр. мед. часопис. 2014; 3: 91-96.
2. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Часть 4. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с сердечной недостаточностью. Lambert Academic Publishing GmbH. Москва, 2015. — 329 с.
3. Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И. Препикторы 5-летней выживаемости больных и индивидуальное прогнозирование течения клинически манифестированной хронической сердечной недостаточности. Укр. мед. часопис. 2003; 6(38):106-109.
4. Alagiakrishnan K., Banach M., Jones L.G. et al. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. *Ann Med.* 2013; 45(1): 37-50.
5. Alsamara M., Alharethi R. Heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014 Apr 19. [Epub ahead of print].
6. Ambedkar A.V., Fonarow G.C., Hernandez A.F. et al. Characteristics and in-hospital outcomes for non-adherent patients with heart failure: get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am. Heart J.* 2009; 158: 644-652.
7. Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L. et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 383-391.
8. Blais C., Dai S., Waters C. et al. Assessing the burden of hospitalized and community-care heart failure in Canada. *Can J Cardiol.* 2014; 30(3): 352-358.
9. Blecker S., Agarwal S.K., Chang P.P. et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(2): 123-130.
10. Borlaug B.A. In Search of New Targets and Endpoints in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(6): 475-7.
11. Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur. Heart J.* 2013; 34:1424-1431.
12. Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1424-1431.
13. Burkly L.C., Michaelson J.S., Zheng T.S. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol. Rev.* 2011; 244(1): 99-114.
14. Chacon M.R., Richart C., Gomez J.M. et al. Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in human subcutaneous adipose tissue. Relationship with other inflammatory cytokines in obesity. *Cytokine.* 2006; 33(3): 129-137.
15. Cho G.Y., Marwick T.H., Kim H.S. et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 618-624.
16. Cleland J.C.F., Sewdberg K., Cohen-Solal A. et al. The Euro Heart Failure Survey of The EUROHEART Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2: 123-132.
17. Curtis J.P., Sokol S.I., Wang Y. et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 736-742.
18. de Haas H.J., Arbustini E., Fuster V. et al. Molecular imaging of the cardiac extracellular matrix. *Circ Res.* 2014; 114(5): 903-915.
19. Dunlay S.M., Pereira N.L., Kushwaha S.S. Contemporary Strategies in the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Mayo Clin Proc.* 2014 Mar 29. pii: S0025-6196(14)00053-6. [Epub ahead of print]
20. Dupuis J., Guazzi M. Pathophysiology and clinical relevance of pulmonary remodelling in pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Can J Cardiol.* 2015; 31(4): 416-29.

21. Ersboll M., Valeur N., Andersen M.J. et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(8): 851-860.
22. Eschaler R., Fertin M., Fay R. et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(6): 1199-1205.
23. Eschaler R., Rossignol P., Kearney-Schwartz A. et al. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity. *Hypertension.* 2014; 63(4): 740-746.
24. Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M. et al. Improving the use of evidence based heart failure therapies in the outpatient settings: the IMPROVE HF performance improvement registry. *Am. Heart J.* 2007; 154: 12-38.
25. Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A. et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(6): 1206-1213.
26. Grzywa-Celinska A., Szmygin-Milanowska K., Dyczko M. et al. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2013; 35(209): 251-253.
27. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(2): 367-77.
28. Gupta A., Ghimire G., Hage F.G. Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Nucl. Cardiol.* 2014; 21(2): 397-399.
29. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 317-327.
30. Hung C.L., Verma A., Uno H. et al. VALIANT investigators. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1812-1822.
31. Iyngkaran P., Thomas M., Majoni W. et al. Comorbid heart failure and renal impairment-epidemiology and management. *Cardiorenal Med.* 2012; 2: 281-297.
32. Januzzi J.L.Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105(1): 40-50.
33. Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin Lab Med.* 2014; 34(1):1-14.
34. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(5): 635-52.
35. Jhund P.S., Anand I.S., Komajda M., et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail.* 2015 [Epub ahead of print]
36. Jourdain P., Jondeau G., Funck F. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(16): 1733-1739.
37. Kelder J.C., Cowie M.R., McDonagh T.A. et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 959-963.
38. Kelder J.C., Cramer M.J., Verweij W.M. et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J. Card. Fail.* 2011; 17: 729-734.
39. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiology Research and Practice.* 2013; Article ID 824135, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824135>
40. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K. et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(5): 447-456.
41. Krishnaswamy P., Lubien E., Clopton P. et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am. J. Med.* 2001; 111: 274-279.
42. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 18-28.
43. Li P., Luo Y., Chen Y.M. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(10): 852-860
44. Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P. et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Card. Fail.* 2010; 16: 475-539.
45. Ma C., Chen J., Yang J. et al. Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Ultrasound. Med.* 2014; 33(2): 287-295.
46. Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2062-2076.

47. Mant D., Hobbs F.R., Glasziou P. et al. Identification and guided treatment of ventricular dysfunction in general practice using blood B-type natriuretic peptide. *Br. J. Gen. Pract.* 2008; 58(551): 393-399.
48. McMurray J.J. Clinical practice. Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 228-238.
49. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33, 1787-1847.
50. Meijers W.C., van der Velde A.R., de Boer R.A. The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14(3): 257-266.
51. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1750-1757.
52. Moe G.W., Ezekowitz J.A., O'Meara E. et al. Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines. *Can J Cardiol.* 2015; 31(1): 3-16.
53. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-1146.
54. Motoki H., Borowski A.G., Shrestha K. et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2074-2081.
55. Novoyatleva T., Schymura Y., Janssen W. et al. Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108(2):325.10.1007/s00395-012-0325-x.
56. Obaid F.A., Maskon O., Abdolwahid F. Systolic Function and Intraventricular Mechanical Dyssynchrony Assessed by Advanced Speckle Tracking Imaging with N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide for Outcome Prediction in Chronic Heart Failure Patients. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013; 13(4): 551-559.
57. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail* 2011; 13: 518-527.
58. Ouzounian M., Lee D.S., Liu P.P. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine.* 2008; 5: 375-386.
59. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(4): 263-271.
60. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2539-2550.
61. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P. et al. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Failure.* 2012; 14: 1338-1347.
62. Schelbert E.B., Fonarow G.C., Bonow R.O. et al. Therapeutic Targets in Heart Failure: Refocusing on the Myocardial Interstitium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. pii: S0735-1097(14)01397-7.
63. Seliger S.L., de Lemos J., Neeland I.J., et al. Older Adults, «Malignant» Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail.* 2015; 3(6): 445-55.
64. Shah K.S., Maisel A.S. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014; 10(3): 471-9.
65. Snyder M.L., Love S.A., Sorlie P.D. et al. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Popul. Health Metr.* 2014; 12(1): 10.
66. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 315-322.
67. Su H.M., Lin T.H., Hsu P.C. et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain as a major predictor of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2013; 99(21): 1588-96.
68. Subzposh F., Gupta A., Hankins S.R., Eisen H.J. Management of ACCF/AHA Stage A and B patients. *Cardiol. Clin.* 2014; 32(1): 63-71.
69. Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J. et al. Targeting myocardial remodeling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2014 Mar 17. doi: 10.1002/ehf.62. [Epub ahead of print]
70. Toprak G., Yuksel H., Demircan O. et al. Fibrosis in heart failure subtypes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(17): 2302-9.
71. Udell J.A., Morrow D.A., Jarolim P. et al. Fibroblast Growth Factor-23, Cardiovascular Prognosis, and Benefit of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Stable Ischemic Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Mar 27
72. van Kimmenade R.R.J., Januzzi J.L.Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clinical Chemistry.* 2012; 58 (1): 127-138.
73. van Linthout S., Miteva K., Tschope C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res.* 2014; 102(2): 258-269.
74. van Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (14): 1498-1506.
75. Wannamethee S.G., Welsh P., Whincup P.H. et al. N N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(1): 25-32.
76. Wong T.C., Piehler K.M., Kang I.A. et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J.* 2014; 35(10): 657-664.
77. Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C.A. The role of endostatin in fibroproliferative disorders.-as a candidate for anti-fibrosis therapy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2013; 36(6): 452-458.
78. Yamamoto K., Sakata Y., Ohtani T. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: what is known and unknown. *Circulation Journal.* 2009; 73 (3): 404-410.
79. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(16): e147-239.
80. Yin Q.S., Shi B., Dong L., Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J. Geriatr. Cardiol.* 2014; 11(1): 79-82.
81. Zhang K.W., French B., May Khan A. et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3(1): e000550. ■

Обоснование, дизайн и результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ – Альтернатива насосной Недостаточности сердца)

Л.Г. Воронков, Г.В. Дзяк, Е.Н. Амосова, А.Э. Багрий, В.И. Волков, М.И. Лутай – от имени коллектива исследователей КОРИОЛАН

Современное понимание синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) как непрерывно прогрессирующего состояния с соответственным ограничением жизни пациентов [1] выдвигает на первый план использование фармакотерапевтических подходов, способных в той или иной мере блокировать патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН. К настоящему времени испытан и успешно прошел проверку временем подход, заключающийся в подавлении характерной для ХСН активации ключевых нейрогормональных систем (ренин-ангиотензиновая – РАС, симпатoadреналовая, альдостерон) путем применения ингибиторов РАС, бета-блокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов [1, 2]. Однако и на фоне широкого внедрения в практику вышеуказанных нейрогормональных антагонистов выживаемость больных с ХСН остается неудовлетворительной [3]. Поэтому изучение новых возможностей влияния на патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН остается актуальной задачей.

Продолжает возрастать интерес исследователей к выяснению патогенетической роли при ХСН так называемых периферических механизмов, подразумевающих комплекс структурно-функциональных изменений со стороны сосудистой системы и скелетных мышц, наблюдающихся при данном синдроме. Последние, изначально являясь следствием насосной несостоятельности сердца, начинают играть существенную самостоятельную роль в фазе развернутых клинических проявлений ХСН, способствуя не только ограничению функциональной способности пациентов, но и прогрессированию этого синдрома [4, 5].

В течение последнего десятилетия также выполнен ряд экспериментальных и клинических

исследований, продемонстрировавших роль системного окислительного (оксидантного) стресса в прогрессировании ХСН. Помимо прямого повреждающего действия на ткани (миокард, эндотелий, скелетные мышцы), на молекулярном уровне свободнорадикальный стресс выполняет роль объединяющего звена между нейрогормональной и иммуновоспалительной активацией, стимулируя экспрессию провоспалительных цитокинов (тумор-некротический фактор альфа – TNF α , интерлейкины 1, 6, 8), на развернутых стадиях ХСН играющих роль проводника процессов ремоделирования миокарда, апоптоза, катаболических процессов, угнетения внутриклеточного транспорта энергии [6].

В ходе анализа роли сосудистого звена патогенеза ХСН представляется возможным выделить такие его основные составляющие, как периферическая вазоконстрикция, ремоделирование сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция.

Системная вазоконстрикция, изначально направленная на поддержание достаточного для адекватной перфузии тканей уровня системного артериального давления (АД) в условиях снижения пропульсивной способности сердца, на этапах клинически манифестированной ХСН выполняет, тем не менее, негативную патогенетическую роль, состоящую в дальнейшем усугублении перегрузки сердца, с одной стороны, и в усугублении гипоперфузии (а, следовательно, гипоксии) скелетных мышц – с другой. Последнее обстоятельство является не только причиной снижения переносимости больными физических нагрузок, но и фактором, способствующим интенсификации образования в миоцитах скелетных мышц свободных радикалов с последующим их поступлением в системный кровоток [7, 8]. С учетом

вышеизложенного логичными выглядят данные о том, что выраженность снижения магистрального периферического кровотока является предиктором низкой годичной выживаемости пациентов с ХСН [9].

Не касаясь роли сосудистого ремоделирования при ХСН, не являющегося предметом настоящего исследования, кратко затронем патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции при данном синдроме. Как известно, ведущая роль в развитии последней принадлежит нарушению биодоступности эндотелийпродуцируемого оксида азота (NO). В качестве причин недостатка NO в сосудистой стенке при ХСН рассматриваются, с одной стороны, снижение его синтеза вследствие угнетения экспрессии соответствующего фермента — эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и химическая нейтрализация уже образовавшихся молекул NO ключевым звеном свободнорадикального каскада — супероксидным анионом — с другой. К факторам, угнетающим экспрессию eNOS при ХСН, принадлежат снижение напряжения сдвига за счет замедления системного кровотока, воздействия TNF α , повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10]. Тот же ангиотензин II выступает индуктором процессов свободнорадикального окисления (и, соответственно, — образования супероксида), поскольку стимулирует активность NADH и NADPH-оксидаз в эндотелиальных клетках [11].

С учетом физиологической роли оксида азота его недостаток в сосудистой стенке применительно к ХСН может быть ответственным за такие нарушения, как ограничение вазодилаторного резерва периферических сосудов, возрастание риска внутрисосудистого тромбоза и активация моноцитов с соответственным увеличением синтеза в них провоспалительных цитокинов по принципу порочного круга [12]. Другой составляющей эндотелиальной дисфункции при ХСН является вазоконстрикторное и протромботическое действие эндотелина-1, образование которого при ХСН существенно возрастает [12, 13].

Адекватным косвенным маркером биодоступности продуцируемого эндотелием NO является величина потокзависимого дилаторного ответа плечевой артерии (так называемая манжеточная проба с реактивной гиперемией, уже более 20 лет использующаяся в клинических исследованиях [14, 15]).

О самостоятельной роли эндотелиальной дисфункции как патогенетического звена прогрессирования ХСН свидетельствует достоверно более

низкая 1- и 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН, имеющих достоверно более низкие значения относительного прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии (потокзависимой вазодилатации) в сравнении с больными, характеризующимися более высокими значениями данного показателя, учитывая отсутствие достоверных различий исходных величин фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в вышеуказанных группах [4, 16].

К сожалению, реализация стандартного подхода к терапии ХСН в виде комбинирования ингибиторов АПФ (ИАПФ) с селективными ББ II поколения не позволяет в достаточной мере повлиять на вышеуказанное «периферическое» звено патогенеза ХСН. Несмотря на доказанную способность ИАПФ увеличивать продукцию эндотелием NO, показатели пробы с потокзависимой вазодилатацией даже у гемодинамически стабильных больных, длительно принимающих ИАПФ, остаются неудовлетворительными [16], что, возможно, связано с повышенной химической инактивацией образующегося NO в условиях оксидантного стресса [17], характерного для таких пациентов. С другой стороны, механизм действия селективных ББ II поколения (преимущественно β_1 -блокада без дополнительных вазомодулирующих свойств) сам по себе не позволяет рассчитывать на существенное вмешательство в процессы, происходящие у пациентов с ХСН на уровне сосудистой системы.

Появление среди средств, рекомендованных для лечения ХСН, карведилола создало предпосылки к осуществлению патогенетически значимого дополнительного корригирующего воздействия на периферические и системно-метаболические звенья прогрессирования ХСН. Наличие в молекуле данного препарата трех химических групп, две из которых обуславливают, соответственно, его β_1 , β_2 -блокирующие и α_1 -блокирующие свойства, а третья, так называемая карбазольная — эффект химического связывания свободных радикалов [18], позволяет, с одной стороны, рассчитывать на устранение адренергического (реализуемого через α_1 -адренорецепторы) компонента периферической вазоконстрикции, а с другой — на устранение эндотелиальной дисфункции за счет предотвращения инактивации NO супероксидными анионами [19]. В опубликованных ранее клинических работах периферический вазодилаторный эффект карведилола продемонстрирован у здоровых добровольцев и у больных с артериальной гипертензией (АГ) [20, 21], а в выполненном ранее пилотном исследовании отмечено существенное достоверное

улучшение эндотелийзависимого вазодилаторного ответа на фоне 3-месячного приема карведилола больными с ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA [22].

С учетом вышеизложенного задачами многоцентрового исследования КОРИОЛАН явились изучение динамики показателей ремоделирования и систолической функции ЛЖ, вазодилатирующей функции эндотелия, толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных на фоне лечения карведилолом.

Клиническая характеристика больных и методы их обследования

Критериями включения в исследование были: 1) наличие симптомной ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатией и диагностированной не позднее чем 3 мес назад; 2) величина ФВ ЛЖ $\leq 45\%$; 3) ФК пациента по NYHA II или III; 4) постоянный прием ИАПФ и диуретика продолжительностью не менее 1 мес до скринингового осмотра. В исследование не включались пациенты с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, с ФВ ЛЖ $>45\%$, IV ФК по NYHA, клапанными, воспалительными и рестриктивными поражениями сердца, острыми формами ИБС, частотой сердечных сокращений (ЧСС) <60 в минуту, синдромом слабости синусового узла, синоатриальными блокадами, атриовентрикулярными блокадами II и III степеней, систолическим АД ≤ 85 мм рт. ст., повышением печеночных ферментов (ALT, GGT) в 3 раза и более по сравнению с нормой, K^+ плазмы $>5,4$ ммоль/л, креатинином плазмы >250 мкмоль/л, беременностью, эндокринными заболеваниями (кроме сахарного диабета 2 типа в фазе компенсации), бронхиальной астмой и бронхообструктивными состояниями, гемодинамически значимыми стенозами магистральных артерий нижних конечностей, злокачественными новообразованиями, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, последствиями острого нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, в исследование не включались лица с алкогольным анамнезом, принимающие антагонисты кальция, α -адреноблокаторы, β -блокаторы (в настоящий момент или в течение последнего месяца), а также участвующие в других клинических исследованиях.

Критериями исключения в ходе исследования являлись: 1) развитие нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда; 2) возникновение побочных эффектов изучаемого препарата, требующих

его отмены; 3) отказ пациента от дальнейшего наблюдения.

В итоге в исследование включено 73 пациента в возрасте от 28 до 74 лет (в среднем $57,4 \pm 1,4$ года), 78% из которых (57 человек) составляли мужчины. У 61 больного (84%) причиной ХСН была ИБС (в том числе в сочетании с АГ — у 37 участников), 37 из них в прошлом перенесли инфаркт миокарда. Дилатационная кардиомиопатия диагностирована у остальных 12 пациентов. Постоянная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 17 больных (23%), сопутствующий сахарный диабет — у 10 (14%) пациентов.

Структура базисной терапии выглядела следующим образом: эналаприл — 100% пациентов, диуретик — 100% (фуросемид — в 78% случаев), спиронолактон — 75% (56 участников), дигоксин — 31% (22 пациента), аспирин — 84% (61 больной), амиодарон — 24% (18 пациентов), пролонгированные нитраты — 58% (43 больных).

Показатели систолической функции и показатели ремоделирования ЛЖ изучали и рассчитывали на основании данных стандартного эхокардиографического исследования в М- и В-режимах в соответствии с общепринятыми рекомендованными подходами [23].

Ультрасонографию магистральных артерий нижних конечностей осуществляли с помощью линейного датчика 5,5–8 МГц; пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечнодиастолическую скорость кровотока (Ved) измеряли в спектральном режиме (в области медиальной лодыжки) и тыльной артерии стопы (над I межпальцевым промежутком) [24].

Пробу с реактивной гиперемией проводили по стандартной методике с созданием с помощью манжеты сфигмоманометра давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД пациента, с продолжительностью окклюзии плечевой артерии 5 мин и повторным определением диаметра последней через 90 с после декомпрессии. Эндотелийзависимый (потокзависимый) вазодилаторный ответ ($\% \Delta D$) рассчитывался по формуле:

$$\% \Delta D = \frac{\Delta D_{\text{РГ}}}{D_{\text{покоя}}} \times 100,$$

где $\Delta D_{\text{РГ}}$ — изменение абсолютной величины диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии в сравнении с исходным, $D_{\text{исх.}}$ — исходный диаметр плечевой артерии [14, 15]. Тест с 6-минутной ходьбой (определение максимальной дистанции, которую в состоянии преодолеть пациент в течение 6 мин) проводили в соответствии со стандартной

Таблица 1. КОРИОЛАН: схема протокола

Мероприятия	1-я нед	2-3-я нед	4-5-я нед	6-7-я нед	8-9-я нед	10-15-я нед	15-я нед
Общеклиническое исследование	+						
ЭКГ	+	+	+	+	+		+
Лабораторные анализы	+						+
ЭхоКГ	+						+
Тест с 6-минутной ходьбой	+						+
Периферический кровоток							
Проба с РГ							
Оценка качества жизни							
Режим приема Кориола		3,125 мг × 2 р/сут	6,25 мг × 2 р/сут	12,5 мг × 2 р/сут	25 мг × 2 р/сут	25 мг × 2 р/сут	25 мг × 2 р/сут
Оценка переносимости		+	+	+	+	+	+

Примечание: РГ – реактивная гиперемия.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели до (1) и после (2) 12-недельного приема карведилола (M±m)

Этапы исследования	КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл	ИКДО ЛЖ, мл/м ²	ИКСО ЛЖ, мл/м ²	ФВ ЛЖ, %	ИММ ЛЖ, г/м ²	ПЗР ЛП, мм
1	237,6±7,2	157,9±5,4	127,5±4,2	84,1±3,2	34,2±0,9	186,8±7,3	47,4±0,8
2	229,1±6,7	144,4±5,7	121,9±4,0	76,1±3,3	37,4±1,1	181,2±7,6	45,0±1,2
P	0,019	0,001	0,003	0,001	0,001	0,079	0,028

Примечание: КДО и КСО ЛЖ – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ; ИКДО и ИКСО – индекс КДО и КСО; ИММ – индекс массы миокарда; ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия.

методикой [25]. Оценка качества жизни осуществляли в соответствии с Миннесотским опросником качества жизни больного с ХСН по суммарной шкале баллов от 100 («максимально плохое» качество жизни) до 0 (отличное качество жизни) [26].

Вышеуказанные исследования наряду с общеклиническим обследованием и рутинными лабораторными тестами выполняли перед началом терапии карведилолом (Кориол, KRKA) и в конце 12-й недели его непрерывного приема. Кроме того, регистрацию ЭКГ, АД и возможных сопутствующих побочных явлений проводили на каждом из этапов титрования препарата, осуществлявшегося в соответствии со стандартными рекомендациями (табл. 1).

Результаты исследования обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики на основе прикладных программ Statistica for Windows, v.6.0.

Результаты и обсуждение

Продолжительность периода титрования карведилола колебалась от 2 до 8 недель, составив

в среднем 6,9 недели. Принимаемая в дальнейшем поддерживающая суточная доза препарата в среднем составила 38,1±1,8 мг; при этом у 60,3% (44 из 73) пациентов удалось достичь его целевой дозы 50 мг.

Прием карведилола в течение 12 недель сопровождался достоверным уменьшением функциональных объемов ЛЖ и возрастанием его ФВ, чему сопутствовало умеренное, но достоверное уменьшение переднезаднего размера левого предсердия – ЛП (табл. 2). Несмотря на относительно ограниченный срок приема карведилола в поддерживающей дозе (колебался от 5 до 10 недель), наблюдали отчетливую тенденцию к уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (табл. 2).

Выраженному отрицательному хронотропному эффекту карведилола сопутствовало достоверное возрастание пиковой скорости кровотока в задней большеберцовой артерии (табл. 3). Как видно из той же таблицы, наиболее существенную благоприятную динамику претерпел показатель относительного прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, который приблизился

Таблица 3. Частота сердечных сокращений, параметры кровотока в задней большеберцовой артерии, пробы с потокзависимой вазодилатацией плечевой артерии и дистанция 6-минутной ходьбы до (1) и после (2) 12-недельного приема карведилола ($M \pm m$)

Этапы исследования	ЧСС, сокр./мин	Vps, см/с	Δ ДРГ	Дистанция, м
1	86,2 $\pm$ 2,2	46,9 $\pm$ 2,6	8,1 $\pm$ 0,9	270,0 $\pm$ 16,3
2	68,4 $\pm$ 1,7	50,5 $\pm$ 2,8	11,1 $\pm$ 0,8	375,0 $\pm$ 18,2
P ₁₋₂	0,001	0,019	0,001	0,001
Контрольная группа (n=30)	–	53,2 $\pm$ 4,9	11,2 $\pm$ 1,6	–

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в а. tibialis posterior;
 Δ ДРГ – относительный прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии.

к величинам, наблюдавшимся в группе контроля (табл. 3).

Вышеизложенные гемодинамические сдвиги сопровождалась выраженным (в среднем на 28%) возрастанием дистанции 6-минутной ходьбы и достоверным улучшением суммарной балльной оценки качества жизни (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил значимую прямую взаимосвязь между приростом дистанции 6-минутной ходьбы и приростом пиковой скорости кровотока в а. tibialis posterior ($r=0,40$; $p=0,012$), приростом дистанции 6-минутной ходьбы и приростом ФВ ЛЖ ($r=0,41$; $p=0,0003$). Достоверная обратная взаимосвязь обнаружена между отрицательным приростом индекса качества жизни и приростом Vps в а. tibialis posterior ($r=-0,36$, $p=0,0016$), отрицательным приростом балльного индекса качества жизни (ИКЖ) и приростом ФВ ЛЖ ($r=0,34$; $p=0,003$). Как и следовало ожидать, наиболее выраженная корреляционная зависимость наблюдалась между отрицательным приростом ИКЖ и приростом дистанции 6-минутной ходьбы ($r=-0,59$; $p=0,0001$).

Вынужденная отмена препарата в ходе его приема имела место в 7 случаях (бронхообструкция – 1 случай, ЧСС <50 в минуту – 1, усугубление симптомов СН – 1, нестабильная стенокардия – 1, острый инфаркт миокарда – 1, реваскуляризация миокарда – 1, отказ пациента от наблюдения – 1 случай), что составило 9,6% от общего количества обследованных и является сопоставимым с данными других авторов, изучавших эффективность и безопасность карведилола при ХСН.

Наиболее существенным результатом выполненного исследования представляется продемонстрированная в нем способность карведилола улучшать у пациентов с клинически манифестированной ХСН магистральный периферический кровоток и, в особенности, эндотелийзависимую вазодилатацию, переводя параметры последней в зону значений, сопряженных с лучшей выживаемостью пациентов [16]. Можно

предполагать, что вышеуказанное, обусловленное дополнительными (см. выше) фармакологическими свойствами карведилола, его благоприятное влияние на периферические патогенетические механизмы ХСН лежит в основе его преимущества во влиянии на клинический прогноз данного синдрома перед селективным ББ II поколения метопрололом, продемонстрированного в известном многоцентровом исследовании COMET [27]. Логично предполагать, что периферический вазодилатирующий эффект карведилола во многом определяет и наблюдавшееся в исследовании КОРИОЛАН существенное улучшение на фоне его приема переносимости физической нагрузки. В пользу последнего предположения свидетельствуют как прямая корреляционная зависимость между приростами дистанции 6-минутной ходьбы и скорости кровотока в а. tibialis posterior, так и данные ранее выполненного нами фрагмента исследования, в котором у больных ХСН при длительном лечении карведилолом на фоне улучшения магистрального периферического кровотока наблюдали эффект нивелирования периферической миопатии (оцениваемой по стандартизованным показателям силы и выносливости периферических мышц) [28].

Выводы

Бета-блокатор III поколения карведилол (Кориол) при применении в течение 12 недель на фоне базисной терапии (ИАПФ и диуретиком) хронической систолической СН:

- обуславливает регресс ремоделирования и повышает систолическую функцию ЛЖ;
- достоверно улучшает скорость магистрального периферического кровотока и вазодилататорную функцию эндотелия;
- достоверно повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает стандартизованный показатель качества жизни;
- характеризуется приемлемой клинической переносимостью.

Література

1. Воронков Л.Г. — модератор. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності // Укр. кардіол. журнал. — 2013, додаток 1. — 42 с.
2. McMurray V., Adamopoulos S., Anker D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.*, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs104
3. Kruml T., Gislason G.H., Kober L. et al. Persistence of the prognostic importance of left ventricular systolic function and heart failure after myocardial infarction: 17-year follow-up of the TRACE register // *Europ. J. Heart Failure.* — 2010. — V. 12. — P. 805-811.
4. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalisation, cardiopulmonary transplantation, or death // *Europ. Heart J.* — 2005. — V. 26. — P. 65-69.
5. Smith R.F., Kupper N., de Jonge P. et al. Distinct trajectories of fatigue in chronic heart failure and their association with prognosis // *Europ. J. Heart Failure.* — 2010. — V. 12. — P. 841-848.
6. Wrigley B.J., Lip G.Y.H., Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2011. — V. 13. — P. 1161-1171.
7. Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J. et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1998. — V. 31. — P. 1352-1356.
8. Paulus W.J. How are cytokines activated in heart failure? // *Europ. J. Heart Failure.* — 1999. — V. 1. — P. 309-312.
9. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Стан магістрального периферичного кровотоку у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка: зв'язок з клініко-гемодинамічними показниками та прогнозом виживання // Укр. кардіол. журнал. — 2005. — № 5. — С. 95-99.
10. Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Горовенко Н.Г., Шкурят І.А. Клініко-прогностична роль ендотеліальної дисфункції та поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази при хронічній серцевій недостатності // *Серцева недостатність.* — 2015. — № 1. — С. 5-13.
11. Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis // *Europ. Heart J.* — 2003. — V. 5 (Suppl. A.). — P. A3-A7.
12. Remzi Onder M., Barutcuoglu B. Endothelium.-Milano, One Way Publ. — 2006. — 149 p.
13. Wei C.M., Lerman A., Rodeheffer R. et al. Endothelin in human congestive heart failure // *Circulation.* — 1994. — V. 89. — P. 1580-1586.
14. Лутай М.І., Слободської В.А., Немчина О.О. та ін. Вивчення вираженості дисфункції ендотелію у пацієнтів з факторами ризику ішемічної хвороби серця, стабільною стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією за допомогою нового атравматичного методу дослідження — тесту Целермаєра-Соренсена // Укр. кардіол. журнал. — 2003. — № 2. — С. 33-38.

15. Celebmajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* — 1992. — V. 340. — P. 111-1115.
16. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотелій-залежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журнал. — 2005. — № 6. — С. 86-89.
17. Backman J.S. Nitric oxide reversibly inhibits Fas-induced apoptosis // *J.S. Beckman, W.H. Koppenol // J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 240-245.
18. Yue T.L., Cheng H.Y., Lusko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenergic antagonist, is antioxidant and free radical scavenger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — V. 263. — P. 92-98.
19. Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // *Drugs Today.* — 1995. — V. 31. — Suppl. E. — P. 1-23.
20. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E.M. Carvedilol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1995. — V. 45. — P. 232-258.
21. Polonia J., Barbosa L., Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers // *Blood. Press. Monit.* — 2010. — Vol. 15(5). — P. 235-239.
22. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 1. — С. 48-51.
23. Коваленко В.М., Деяк С.І., Гетьман Т.В. Ехокардіографія в кардіології. Наставова з кардіології / За ред. В.М. Коваленка. — К.: МОПІОН. — 2009. — Розд. 7. — С. 316-348.
24. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Миткова. — М., 1997. — С. 185-220.
25. Rostagno C., Olivo G., Comeglio M. et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation // *Europ. J. Heart Failure.* — 2003. — V. 5. — P. 247-252.
26. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart failure Questionnaire // *Heart Failure.* — 1987. — Vol. 3. — P. 198-207.
27. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — V. 362. — P. 7-13.
28. Вивчити клініко-патогенетичне значення та можливості корекції системних периферичних і метаболічних порушень при хронічній серцевій недостатності. Звіт про НДР (проміжний) / Кер. Воронков Л.Г., відп. викл. Бесага Є.М. / Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. — Київ, 2004. — С. 43-51. ■

Список клинических центров и исследователей, принявших участие в исследовании КОРИОЛАН

1. Отдел сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины: **д.м.н., профессор Л.Г. Воронков, к.м.н. Е.Н. Бесага, к.м.н. И.А. Шкурят.**
2. Кафедра госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии: **акад. НАМН Украины, профессор Г.В. Дзяк, к.м.н. Ю.П. Люлька, к.м.н. А.А. Ханюков.**
3. Кафедра госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца: **член-корреспондент НАМН Украины, профессор Е.Н. Амосова, к.м.н. Е.В. Андреев, Ю.В. Руденко.**

4. Кафедра терапии факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета: **д.м.н., профессор А.Э. Багрий, к.м.н. О.А. Приколота.**
5. Отдел атеросклероза и ишемической болезни сердца Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины: **д.м.н., профессор В.И. Волков, к.м.н. С.А. Серик, к.м.н. Е.О. Крахмалова.**
6. Отдел атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины: **д.м.н., профессор М.И. Лутай, к.м.н. О.И. Моисеенко, к.м.н. В.А. Слободской.**

Координатор исследования — **профессор Л.Г. Воронков** (ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев)

Кораксан®

Ивабрадин 10-15 мг в сутки в 2 приема

Снижает риск сердечно – сосудистой смерти и госпитализаций по СН^{1,2}



КОРАКСАН® (Р/П № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (ЗАТВЕРДЖЕНО НАКАЗОМ МОЗ УКРАЇНИ № 432 ВІД 15.07.2015)).

Фармакотерапевтична група: Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби.
Код АТС: C01EB17.

Склад і лікарська форма. Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадину. Кораксан 7,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадину. Як допоміжну речовину містить лактозу.

Показання. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати:

- пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β адреноблокаторів (ББ);
- у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ.

Лікування ХСН. Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв.

Дози та спосіб застосування. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 3-4 тижнів лікування, якщо пацієнт і досі відчуває симптоми стенокардії, початкова доза добре переноситься та ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв., дозу івабрадину можна збільшити до наступної більшої. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. Якщо випромож 3 місяців після початку лікування симптоми стенокардії не зменшуються, прийом івабрадину слід припинити. **Лікування хронічної серцевої недостатності.** Рекомендована початкова доза івабрадину становить 5 мг двічі на добу. Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу (1/2 таблетки препарату Кораксан® 5 мг двічі на добу), якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією.

Для обох показань, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно поступово знизити дозу івабрадину до наступної меншої або застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування симптоми тривають, незважаючи на зменшення дози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. ЧСС у спокої < 70 уд./хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіптензія (артеріальний тиск $< 90/50$ мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синотриальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протиривкові препарати похлині азолу (кетоконазол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин) для перорального застосування, алкозаміни, деприватори, протитирозинні препарати (ісфендівар, ритонавір) та ісфендіол. Комбінація з верапамілом або дилтіаземом. Періоди вагітності, лактації та жінок дітородного віку, які не застосовують надскліні заходи контрацепції. **Особливі застереження.** Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії через відсутність впливу на зникнення ризику розвитку серцево-судинних подій. **Випирання ЧСС.** Враховуючи можливість суттєвого коливання ЧСС, при визначенні ЧСС у стані спокою перша початкова лікування та у разі необхідності проведення титрації дози у пацієнтів, які приймають івабрадин, слід проводити серії випирання ЧСС, ЕКГ або щодобовий амбулаторний моніторинг. **Аритмії.** Івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку мітогеної аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН, порушеннями внутрішньошлуночкової провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом; пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня івабрадин не рекомендований; низька ЧСС: не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв; якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується < 50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити, або прийом препарату необхідно припинити, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв або симптоми брадикардії тривають; **комбінація з блокаторами кальцевих каналів**, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем) протипоказано; хворим на ХСН IV функціонального класу за NYHA: застосовувати з обережністю; **інсульти:** не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту; **візуальна функція:** з обережністю слід призначати івабрадин пацієнтам з пігментним ретинітом. **Запобіжні заходи при застосуванні:** артеріальна гіптензія: застосовувати з обережністю; фібриляція передсердь – кардіоаритмії: проводити ДС-кардіоверсію (як не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину; пацієнти з пролонгованим інтервалом QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину; пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: АТ слід контролювати; до складу препарату входить лактоза. **Взаємодія.** Протипоказане одночасне застосування івабрадину та сильних інгібіторів СУР3A4: верапамілу і дилтіазему. Не рекомендовано застосування у комбінації з препаратами, що подовжують інтервал QT: інгібіторами СУР3A4 помірної дії, рейсфуретом соком. Одночасне застосування, що потребує обережності: салуретики (гіалізиди та петльові), інші інгібітори СУР3A4 помірної дії, стимулятори СУР3A4. Фертильність. Вагітність та лактація: протипоказано. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами можливе виникнення тимчасового порушення зору. **Побічні реакції.** Найчастіші: Зорові феномени (фосфени). Часті: головний біль, розмітте бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), плуночкова екстрасистола, неkontrolьована артеріальна гіпертензія, ФП. Нечасті: Еозинофілія, гіперурикемія, сінкопе, дисліпія, порушення зору, вертіго, підсилене серцебиття, надшлуночкова екстрасистола, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідкі: еритема, свербіж, кропив'янка, незудання. **Дуже рідкі:** АВ-блокада II ступеня, АВ-блокада III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Передозування.** Виснажливість. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Івабрадин викликає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну диастолическу деполаризацію синусового вузла та таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. Упаковки. По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в коробці з картону пакувального. Категорія відпуску. За рецептом.

Представництво Ле Лабораторі Серві в Україні: Київ, вул. Бувальварно-Куярська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com

За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату.

1. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376: 875-885.
2. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.



Що заважає покращенню клінічного перебігу ХСН у реальній практиці?

Л.Г. Воронков

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) належить до хронічних внутрішніх захворювань із незадовільним прогнозом [1].

Спробуємо відобразити «модель» динаміки клінічного стану пацієнта з ХСН від появи перших симптомів до летального наслідку у вигляді графіка, вісь «ординат» якого відображає функціональний стан (ступінь вираження симптомів СН) пацієнта, а вісь «абсцис» — час спостереження (рис. 1). З нього видно, що після першого звернення до лікаря та початкової стабілізації клініко-гемодинамічного стану (як правило — шляхом стаціонарного лікування) пацієнт в оптимальному випадку має вийти на період стабільної гемодинаміки з мінімізованими симптомами, тривалість якого насамперед визначає наступну тривалість його життя. Зрозуміло, що можливість якомога довшого підтримання пацієнта в такому стані визначається передусім повнотою та послідовністю реалізації стосовно нього сучасних стандартів фармакологічного і немедикаментозного лікування ХСН. У певній «точці» часу починається незворотний процес вичерпання компенсаторних можливостей серця, якому на згаданому графіку відповідає трансформація характеру кривої з платоподібної до низхідної, «інцизурам» на якій відповідають періоди декомпенсації

кровообігу, що можуть тимчасово усуватися за допомогою правильного стаціонарного лікування. Втім, з характеру умовної кривої видно, що, попри останнє, на заключному етапі еволюції ХСН прогресування насосної неспроможності серця має незворотний характер і врешті-решт призводить до летального наслідку. Поряд із прогресуючою насосною недостатністю серця іншим важливим чинником летального наслідку у пацієнтів з ХСН є раптова смерть (у понад 80% випадків — унаслідок шлуночкових аритмій), яка може статися на будь-якому відрізку часу зазначеної кривої «шляху» пацієнта (рис. 1).

Реалізація вищеописаного «шляху» в часі пацієнта з ХСН може відбуватися за двома сценаріями, кожний з яких можна умовно визначити як «оптимальний» та «поганий». Перший характеризується максимальною тривалістю періодів перебування пацієнта в задовільному (стабільному) клініко-гемодинамічному стані, чому відповідає максимальна пролонгація життя. Натомість незадовільний сценарій перебігу ХСН характеризується відсутністю тривалих періодів перебування пацієнта у стабільному стані, частими його госпіталізаціями з приводу декомпенсації кровообігу, і, відповідно, — суттєвим скороченням тривалості життя порівняно зі сценарієм «оптимальним» (рис. 2).

Ризик смерті від прогресуючої насосної недостатності серця при ХСН прямо пов'язаний із кількістю госпіталізацій пацієнта з приводу клінічної декомпенсації (рис. 3). Це добре узгоджується з нині визнаною концепцією про те, що кожна наступна декомпенсація, попри її подолання, поглиблює ушкодження міокарда та нирок, щоразу зменшуючи шанси на виживання пацієнта в подальшому [2]. Не менш важливим при ХСН є гуманітарний аспект її клінічної дестабілізації, оскільки остання асоційована з прогресуючим зниженням якості життя, яка найбільшою мірою порушується в період вимушених госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу. Не можна також не брати до уваги істотне економічне навантаження з боку суспільства та/або родичів пацієнта, пов'язане зі



Рис. 1. «Шлях» пацієнта з СН

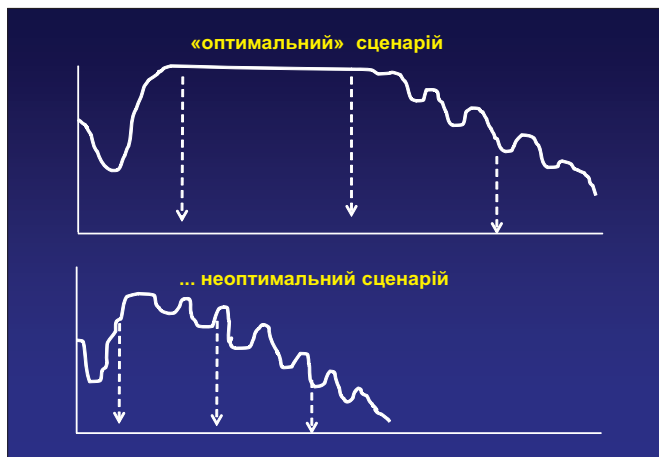


Рис. 2. Оптиміальний та неоптиміальний сценарії перебігу ХСН

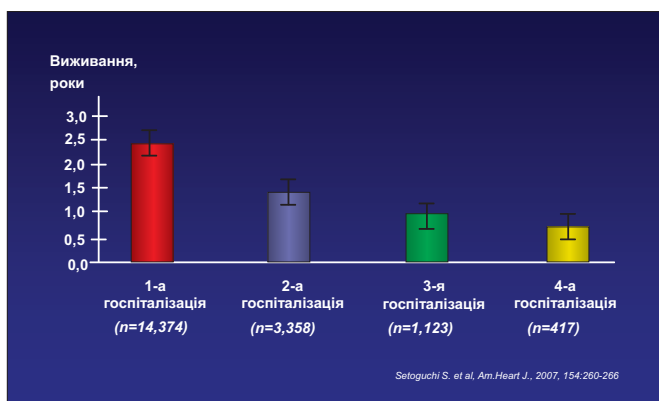


Рис. 3. Кожна наступна декомпенсація зменшує шанси на виживання

стаціонарним лікуванням пацієнтів із декомпенсованою ХСН. Так, переважна більшість витрат на лікування хворих із ХСН припадає саме на їх перебування у стаціонарі [3]. З іншого боку, серед усього загалу пацієнтів з різними формами гострої СН домінують (за різними даними, від 50 до 70%) саме хворі з ХСН, госпіталізовані з приводу клінічної декомпенсації [4-6].

Отже, які можливості наразі має лікар, аби забезпечити «оптиміальний» сценарій перебігу ХСН?

Нейрогуморальні антагоністи. Можливості нейрогуморальних антагоністів, що становлять «ядро» сучасної фармакотерапії систолічної ХСН (інгібітори АПФ — ІАПФ / сартани, бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів — АМР), щодо покращення клінічного прогнозу таких пацієнтів нині добре відомі. Так, за даними метааналізу М. Flather і співавт. [7], застосування ІАПФ при ХСН асоціюється зі зниженням, порівняно з плацебо, ризику смерті та ризику госпіталізацій з приводу клінічної декомпенсації відповідно на 20 і 33%, а застосування кандесартану, порівняно з плацебо (дослідження CHARM Alternative, 2003), — відповідно на 20 і 39% [8]. Тривале застосування бета-блокаторів, здатних покращувати виживання пацієнтів з ХСН, які вже отримують

ІАПФ (бісопролол, карведилол, метопролол CR/XL), пов'язане зі зниженням ризику смерті на 34-35% при зменшенні ризику госпіталізацій з приводу СН на 30-33% [9]. Нарешті, тривале застосування сучасного АМР еплеренону, що призначався як доповнення до комбінації ІАПФ + бета-блокатор, продемонструвало, порівняно з плацебо, зниження ризику смерті від будь-яких причин на 24%, а ризику госпіталізацій з приводу СН — навіть на 42% [10].

Івабрадин. Подальше покращення клінічного прогнозу пацієнтів із систолічною ХСН (зі збереженим синусовим ритмом) стало можливим після впровадження в клінічну практику інгібітора I_f -іонного току в синусовому вузлі — івабрадину. Його тривале застосування у пацієнтів з частотою серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 75 на хвилину, які вже отримують комбіноване лікування зазначеними вище нейрогуморальними антагоністами, дозволяє знизити у них ризик смерті від будь-яких причин ще на 17% і досягти подальшого, ще на 30%, зменшення частоти госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [11].

Прості розрахунки, базовані на результатах згаданих великих рандомізованих досліджень, свідчать, що послідовне впровадження вищенаведених прогностомодуючих фармакологічних підходів дозволяє знизити щорічну смертність пацієнтів із симптомною (NYHA II-IV) систолічною ХСН з понад 20% до початку їх впровадження (1980-ті рр.) до 6-7%, тобто майже втричі, у нинішній період, поряд зі співставним зниженням ризику госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу.

Втім, стає дедалі очевиднішим, що зазначені суттєві успіхи доказової медицини в лікуванні ХСН не знаходять належного втілення у повсякденній практиці.

Так, згідно з даними сучасного Європейського реєстру — ESC-HF Long Term Registry (2013) — серед пацієнтів, що виписуються зі стаціонару після подолання декомпенсації, ІАПФ або сартан призначені у 77%, а бета-блокатори — лише у 71% випадків [12]. За результатами українського національного «зрізу» UNIVERS (2011), серед амбулаторних пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) ІАПФ отримували 69%, бета-блокатори — 70%, а АМР серед хворих з фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) $\leq 35\%$ (пряме показання до їх призначення) — лише 51% [13], а Кораксан — 5,2% (при тому, що середня ЧСС була 83,1 уд/хв та більшість хворих цього «зрізу» мала синусовий ритм).

Наступна проблема полягає в тому, що лікування нейрогуморальними антагоністами у переважній більшості випадків здійснюється дозами, значно нижчими від цільових. У цьому сенсі найбільш гострою виглядає проблема «недотитування» бета-блокаторів. Зокрема,

навіть за сучасними європейськими даними, серед амбулаторних пацієнтів із систолічною ХСН цільові дози бета-блокаторів отримують лише 17,3%, а дозу, меншу за 50% від цільової, — 41-54% [12]. В Україні ситуація є подібною: відповідні цифри становлять 13 та 46% [13]. Згідно з даними вищезгаданого реєстру ESC-HF Long Term Registry серед причин, що завадили подальшому амбулаторному титруванню дози бета-блокатора, на прояви їх побічної дії (гіпотензія, брадикартії, прогресування СН, бронхоспазм, сексуальна дисфункція) припало загалом 36% випадків; при цьому у 29% випадків лікарями не надано чіткої інформації щодо причин припинення титрування. Такими, не пов'язаними з побічною дією бета-блокаторів, причинами їх «недотитрування» можуть бути відсутність відповідного досвіду, брак часу, психологічна інертність лікаря [14].

Прямим наслідком недостатнього призначення рекомендованої терапії або застосування неадекватних доз препаратів є доволі високий рівень рецидивів декомпенсації кровообігу у пацієнтів з ХСН. Так, у нещодавно проведеному (2014 р.) британському масштабному обсерваційному дослідженні було проаналізовано дані понад 84 тис. пацієнтів, вперше госпіталізованих з приводу СН. При тому, що госпітальна летальність у них становила 7%, серед 70 тис. хворих, що вижили, половина протягом наступного року госпіталізувалися щонайменше один раз, а близько 29% померли [15]. Майже аналогічні дані нещодавно отримали й італійські дослідники: серед 18 795 пацієнтів, вперше госпіталізованих з декомпенсацією кровообігу, 7% (1329) померли у стаціонарі, а серед решти хворих протягом наступних 12 міс померли 24%, повторно госпіталізувалися 59%. При цьому середні витрати на одного пацієнта за зазначений рік становили 11 тис. євро, основна частина з яких припала на лікування декомпенсації у стаціонарі [16].

Варто додати, що у повторно госпіталізованих пацієнтів відповідні ризики є ще більшими, зростаючи пропорційно кількості перенесених епізодів декомпенсації [17].

Спробуємо розглянути реальні чинники, що стають на заваді повноцінному використанню того насправді потужного потенціалу покращення перебігу ХСН, який міститься в сучасних рекомендаціях з її лікування.

Умовно розподілимо фактори, що не дозволяють розраховувати на зниження ризику рецидивів декомпенсації кровообігу, на 3 основні групи (I — з боку лікаря, II — з боку пацієнта, III — з боку суспільства) та спробуємо проаналізувати їх структуру.

I. Можливі чинники з боку лікаря.

1) Недостатнє інформування пацієнта та його близьких родичів щодо суті ХСН, значення постійного прийому ліків, побутової поведінки, харчового й

питного режиму, основ самоглядку (як приклад — регулярна реєстрація маси тіла в домашніх умовах), чого вимагають чинні Національні та Європейські рекомендації з лікування ХСН [18, 19]. Доведено, що таке навчання пацієнтів дозволяє знизити ризик їх повторної госпіталізації з приводу клінічної декомпенсації і навіть може зменшити смертність [20, 21].

2) Недостатньо неухильне виконання стандартів фармакотерапії. Прикладом можуть слугувати результати нещодавно виконаного під егідою Української Асоціації фахівців з СН обсерваційного дослідження — ФАКТ-СН, що охопило 372 хворих на ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ та синусовим ритмом [22]. Незважаючи на те що згідно з наданою медичною документацією бета-блокатори отримували 87% обстежених, середня ЧСС серед них, за даними рутинної ЕКГ, становила 88 на хвилину. Серйозність проблеми полягає в тому, що при систолічній ХСН підвищення частоти серцевого ритму у стані спокою >70 на хвилину асоціюється з подальшим ЧСС-залежним зростанням ризику смерті від СН та ризику госпіталізацій з приводу СН, причому у хворих з ЧСС ≥87 на хвилину цей ризик збільшується у 3,5 і 3 рази відповідно (рис. 4, 5).

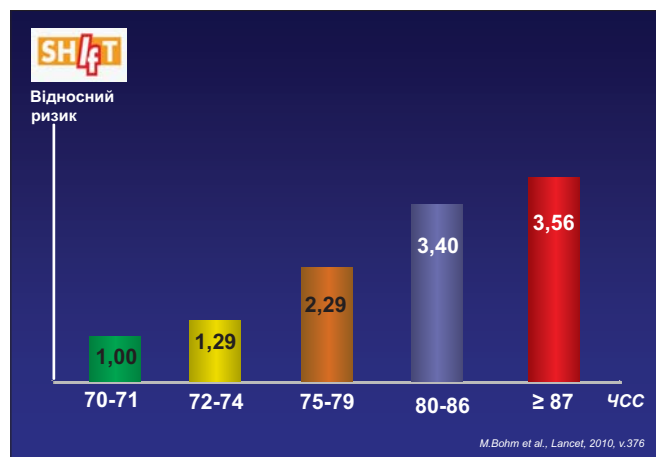


Рис. 4. ЧСС та ризик смерті у пацієнтів з ХСН

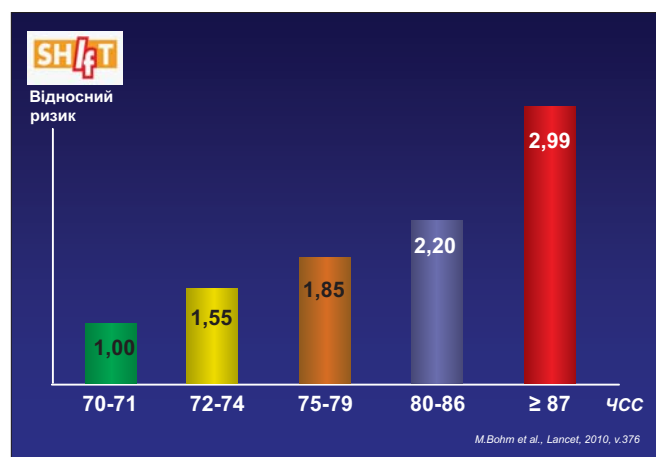


Рис. 5. ЧСС та ризик госпіталізації з приводу ХСН

Найбільш імовірно, що ця ситуація пов'язана з об'єктивними труднощами титрування бета-блокаторів у реальній практиці, унаслідок чого, як зазначалося вище, їх цільових доз навіть у країнах Євросоюзу досягають не більше 1/5 пацієнтів. Але варто пам'ятати, що чинні офіційні рекомендації з лікування ХСН вимагають у подібних ситуаціях (тобто якщо ЧСС становить ≥ 70 на хвилину на тлі оптимальної терапії ІАПФ та бета-блокатором) розглянути можливість додавання до терапії нейрогормональними антагоністами івабрадину для контролю ЧСС та покращення систолічної функції з метою поліпшення клінічного прогнозу [19]. Відповідно до цього лікарям, що брали участь у дослідженні ФАКТ-СН, було запропоновано розпочати у таких пацієнтів терапію івабрадином із подальшим, у разі необхідності, збільшенням його дози до максимальної рекомендованої (15 мг/добу). Хоча за своїм дизайном дослідження було обсерваційним і не спрямованим на вивчення клінічного прогнозу, додавання івабрадину до стандартної терапії комбінацією ІАПФ з бета-блокатором продемонструвало очевидну клінічну користь у вигляді наростаючого в часі уповільнення серцевого ритму, паралельно до якого спостерігалось достовірне зростання толерантності пацієнтів до фізичного навантаження та відчутне зменшення ступеня порушення якості їх життя за Міннесотською анкетой (рис. 6-8). Приклад дослідження ФАКТ-СН наочно демонструє ефективність чіткого дотримання чинних рекомендацій у конкретній клінічній ситуації, що має стати правилом для кожного лікаря, особливо якщо він має справу з таким серйозним патологічним станом, як ХСН.

3. Відсутність наступності у веденні пацієнта (стаціонар → амбулаторний етап), відсутність чіткого регламенту його спостереження на амбулаторному етапі.

Практика ведення пацієнтів з ХСН демонструє нагальну необхідність підтримання належного контакту пацієнта з лікарем упродовж кількох перших тижнів після його виписки зі стаціонару. До питань, що, як правило, потребують перевірки та/або уточнення, належать: а) підтримувальна добова доза діуретика з урахуванням самооцінки маси тіла; б) регулярність прийому рекомендованих ліків; в) клінічна переносимість останніх; г) психологічний стан хворого, його налаштованість на постійне лікування; д) адекватність медикаментозного контролю ЧСС на амбулаторному етапі. До того ж один-два амбулаторні візити протягом першого місяця після виписки, як правило, необхідні для оптимізації призначеної терапії, зокрема підвищення

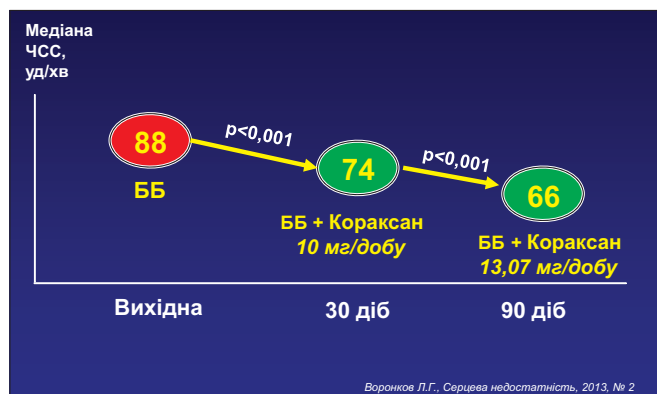


Рис. 6. ФАКТ-СН: динаміка ЧСС

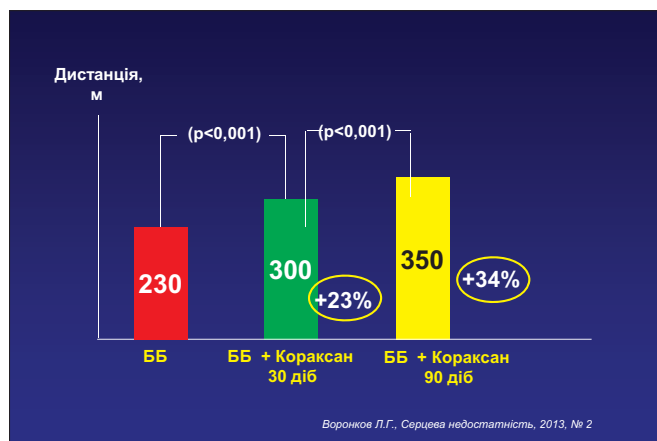


Рис. 7. ФАКТ-СН: дистанція 6-хвилинної ходи

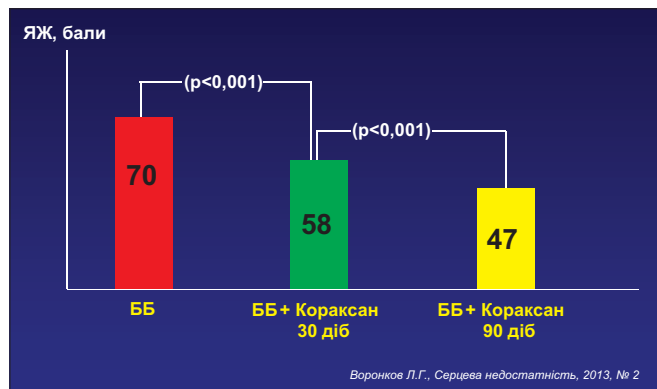


Рис. 8. ФАКТ-СН: динаміка ступеня порушення якості життя

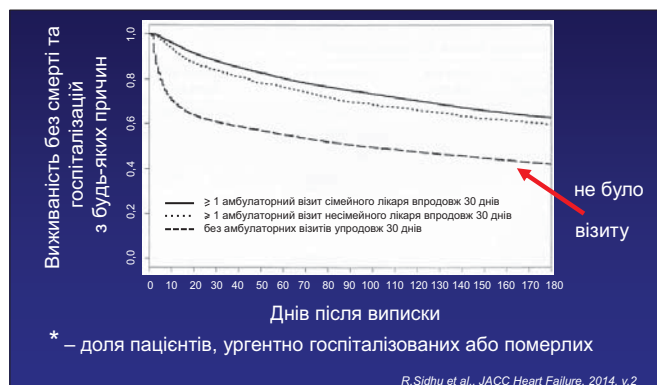


Рис. 9. Відсутність амбулаторного візиту у перші 30 днів після виписки погіршує 6-місячний прогноз ХСН

Таблиця.1. Аркуш-вкладка (1-ша стор.) спостереження протягом 12 міс пацієнта із систолічною ХСН

Параметри	Стационарний етап		Амбулаторний етап									
	(перед випискою)		Візит 1 від 7 до 14 дн. після виписки	Візит 2 1 міс (+14 дн.) після виписки	Візит 3 3 міс (+14 дн.) після виписки	Візит 4 6 міс (+14 дн.) після виписки	Візит 5 12 міс (+14 дн.) після виписки					
	Дата _____		Дата _____	Дата _____	Дата _____	Дата _____	Дата _____					
Вага, кг	_____		_____	_____	_____	_____	_____					
ЧСС (по ЕКГ), за хв	_____		_____	_____	_____	_____	_____					
АТ сист/діаст, мм рт. ст.	_____		_____	_____	_____	_____	_____					
Ознаки застою (обвести):												
вологі хрипи	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
збільшення печінки	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
периф. набряки	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
Клас за NYHA (обвести)	II	III	IV	II	III	IV	II	III	IV			
Фракція викиду ЛШ, %	_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____				
Ритм (обвести)	синус	ФП	синус	ФП	синус	ФП	синус	ФП				
Креатинін плазми, мкмоль/л	_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____				
К*плазми, ммоль/л	_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____				
ЕхоКГ** (відмітка про виконання)	_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____				
Оцінка ЯЖ (бали)***	(дата)_____		(дата)_____	(дата)_____	(дата)_____	(дата)_____	(дата)_____	(дата)_____				
Чи дотримується пацієнт режиму самоконтролю (обвести)												
Зважує, не менше 2 р./тиж	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
Водний баланс/дієта	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
Регул. вимірюв. ЧСС і АТ	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні				
Рівень знань пацієнта про хворобу (на думку лікаря)	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Повторна госпіталізація або вибуття з програми (обвести, вказати дату/причину)			Госпітал. вибув	Госпітал. вибув	Госпітал. вибув	Госпітал. вибув	Госпітал. вибув	Госпітал. вибув				
			Причина _____	Причина _____	Причина _____	Причина _____	Причина _____	Причина _____				
			Дата _____	Дата _____	Дата _____	Дата _____	Дата _____	Дата _____				

дозі нейро-гуморальних антагоністів у рамках стратегії їх титрування, призначення чи титрування Кораксану під контролем ЧСС. У спеціально виконаному в США обсерваційному дослідженні показано, що серед пацієнтів, не оглянутих лікарем протягом першого місяця після виписки зі шпиталю, клінічна подія у вигляді ургентної госпіталізації або летального наслідку впродовж наступних 3 міс настає вдвічі частіше порівняно з тими, що були оглянуті (49 та 25% відповідно, $p < 0,001$) [23]. Аналогічні результати отримано і щодо 6-місячного прогнозу таких пацієнтів (рис. 9). Подібні дані враховано в сучасних міжнародних керівництвах. Зокрема, у чинних спільних рекомендаціях Американської асоціації серця та Американської колегії кардіологів рекомендовано телефонний контакт із пацієнтом

не пізніше 3 діб після його виписки зі стаціонару поряд з амбулаторним оглядом у проміжок часу між 7-ю і 14-ю добою після виписки (клас рекомендацій ІА, рівень доказів В) [24].

II. Чинник з боку пацієнта: недостатня прихильність до лікування. При ХСН неприхильність до терапії може бути наслідком когнітивних розладів, впливу економічних факторів (браку коштів на придбання ліків), коморбідних станів [25, 26]. Наявність супутніх захворювань може істотно вплинути на прихильність «інформованого» пацієнта до прийому ліків навіть за умови відсутності проявів їх побічної дії — наприклад, бета-блокаторів при хронічному обструктивному захворюванні легень, ІАПФ при нирковій дисфункції тощо. Однією з причин поганої

Таблиця 2. Аркуш-вкладка (2-га стор.) спостереження протягом 12 міс пацієнта із систолічною ХСН

Призначення/прийом медикаментів*, що покращують клінічний прогноз (обвести)																		
Інг. АПФ (або сартан)	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ
Бета-блокатор	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ
Антагоніст альдостерону	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ
Івабрадин	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ
Антикоагулянт	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ	так	ні	з/показ
Оцінка прихильності пацієнта рекомендаціям (обвести)	висока	середня	низька	висока	середня	низька	висока	середня	низька	висока	середня	низька	висока	середня	низька	висока	середня	низька

*Інг. АПФ – при ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (при кашлі або алергії – сартани).
 Бета-блокатор – при ФВ ЛШ $\leq 40\%$.
 Антагоніст альдостерону – при ФВ ЛШ $\leq 35\%$, якщо К+ <5,0 ммоль/л, а креатинін <200 мкмоль/л.
 Івабрадин – а) якщо пацієнт з синусовим ритмом отримує бета-блокатор, проте ЧСС >70 уд/хв; б) якщо бета-блокатор протипоказаний.
 Пероральний антикоагулянт – якщо пацієнт із ФП.

**ЕхоКГ необхідно зробити як мінімум двічі за час спостереження. Якщо пацієнт має ЕхоКГ, виконану за 3-6 міс до початку спостереження, ці дані можуть бути використані як вихідні (і внесені в графу «стаціонарний етап»). Повторне ЕхоКГ-дослідження – за рішенням лікаря, але не пізніше візиту 5 (12 міс (+14 дн.) після виписки).

Оцінка ЯЖ (бали)*** – оцінка якості життя за Міннесотським опитувальником якості життя у хворих на хронічну серцеву недостатність.

прихильності до лікування багатьох пацієнтів з ХСН є недостатнє транслявання хворому й оточуючим його особам базової інформації щодо рекомендованих ліків, принципів самоогляду та необхідності безперервного лікування. Завданням лікаря є переконання пацієнта у безальтернативності постійного прийому прогностомодуючих препаратів, транслявання йому інформації щодо механізмів їх дії і можливих побічних ефектів. Згідно з чинною настановою з діагностики та лікування ХСН контроль і підтримка мотивації дотримання пацієнтом рекомендацій є однією з необхідних функцій лікаря під час диспансерного спостереження хворого [18].

III. Чинники з боку суспільства.

1) Відсутність фінансової підтримки в Україні пацієнтів з ХСН. Цей аспект лежить поза межами медичних питань, обговорюваних у представленій лекції, оскільки має вирішуватися в контексті загальних змін у стратегії надання медичної допомоги в державі.

2) Відсутність сучасної стандартизованої документації, яка регламентує наступність лікувальних заходів та моніторинг виконання рекомендацій у процесі диспансерного спостереження.

Пілотним проектом, який має сприяти забезпеченню наступності стаціонарного й амбулаторного етапів спостереження пацієнтів з ХСН, є нині здійснювана міжнародна «Програма оптимізації ведення пацієнтів з ХСН», що охоплює 1 тис. хворих (NYHA II-III, ФВ ЛШ $\leq 45\%$) з 10 країн (в Україні –

100 пацієнтів). Реалізація програми передбачає нагляд за хворими за уніфікованою схемою з використанням спеціально розробленої для пацієнтів з ХСН формалізованої документації. Ведення пацієнта в рамках української «гілки» програми передбачає: 1) трансляцію йому, окрім передання в усній формі, основної інформації щодо синдрому СН та порад із самоогляду на стандартизованих паперових носіях; 2) заповнення пацієнтом щоденника з реєстрацією самопочуття та ключових показників самооцінки клінічного стану (маса тіла, ЧСС, артеріальний тиск); 3) заповнення лікарем спеціального аркуша-вкладки на запрограмованих етапах нагляду впродовж 12 міс, у якому фіксуються основні клінічні параметри, рівень знань пацієнта щодо самоогляду, ступінь реального виконання хворим рекомендацій. Як ключовий розглядається перший амбулаторний візит пацієнта до лікаря, що має бути здійснений у термін від 7 до 14 діб після виписки зі стаціонару (табл. 1, 2).

Після завершення програми будуть оцінюватися, порівняно з групою звичайного (рутинного) ведення пацієнтів, такі показники, як динаміка класу за NYHA за 12 міс, динаміка балів якості життя, динаміка співвідношення прихильних та неприхильних до лікування пацієнтів, відповідність терапії чинним рекомендаціям. Як ключові розглядаються такі показники, як частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу,

частота летальних випадків і частота будь-яких серцево-судинних подій.

На підставі результатів аналізу даних, які будуть отримані, має бути прийняте рішення щодо доцільності впровадження відповідної стандартизованої форми у практику диспансерного нагляду за пацієнтами з ХСН.

Таким чином,

а) наразі маємо констатувати наявність доволі значного «розриву» між набутими сучасною медициною можливостями покращення клінічного перебігу ХСН та їх реалізацією у практиці охорони здоров'я;

б) однією з головних причин такої невідповідності є відсутність належної наступності терапевтичних заходів на стаціонарному й амбулаторному етапах спостереження пацієнтів;

в) впровадження в Україні оновлених стандартів диспансерного ведення пацієнтів з ХСН може сприяти зменшенню кількості їх повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, покращенню якості їх життя та створити передумови для покращення виживання хворих.

І останнє. Час зрозуміти, що виписка пацієнта з ХСН зі стаціонару після успішної компенсації гемодинаміки є лише початком відповідальної роботи лікаря з ефективного попередження повторних епізодів клінічної декомпенсації та інших серцево-судинних ускладнень. У цій роботі, якій не існує альтернативи, лікар має спиратися на професійні знання, моральну вмотивованість та сучасні стандарти диспансерного нагляду за такими хворими.

Література

- Garsia I.M. Heart Failure: Bench to Bedside / New York, Springer Sci. Med. — 2010. — 470 p.
- Gheorghiadu M., Mebazaa A., Introduction to acute heart failure syndromes // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96 (6 A): 1G-4G.
- Guha K., Mc Donagh T.A. The epidemiology of heart failure // In.: *Oxford Textbook of Heart Failure.* — Oxford, Univ. Press, 2011. — P. 17-26.
- Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2010. — Vol. 12. — P. 239-248.
- Oliva F., Mortara A., Cacciatore G. et al. Acute heart failure patients: profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on heart failure outcome // *Europ. J. Heart Failure.* — 2012. — Vol. 14. — P. 1208-1217.
- Logeart D., Isnard R., Resche-Rigon M. et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study // *Europ. J. Heart failure.* — 2010. — Vol. 12. — P. 239-248.
- Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor myocardial Infarction Collaborative Group // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1575-1581.
- McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 767-771.
- Воронков Л.Г. Польза и безопасность рекомендованных при ХСН бета-блокаторов: правомочен ли «рейтинговый» подход? // *Серцева недостатність.* — 2011. — № 2. — С. 40-51.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 11-21.
- Bohm M., Borer J., Ford I. et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study // *Clin. Res. Cardiol.* DOI 10.1007/s00392-012-0467-8.
- Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U. et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology Guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry // *Europ. J. Heart failure.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1173-1184.
- Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // *Серцева недостатність.* — 2012. — № 2. — С. 6-13.
- Lenzen M.J., Boersma E., Scholte op Reimer W.J.M. et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2706-2713.
- Bottle A., Aylin P., Bell D. et al. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure patients: analysis of English administrative data // *Europ. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 846-853.
- Corro G., Ghirardi A., Ibrahim B. et al. Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy // *Europ. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 729-736.
- Abrahamsson P., Swedberg K., Borer J.S. et al. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2013. — Vol. 15. — P. 885-891.
- Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої діагностики // *Укр. кардіол. журнал.* — 2013. — Додаток 1. — С. 6-44.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Europ. J. Heart Failure.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1787-1847.
- Cleland J.G.F., Trotman-Beasty A., Atkin P. et al. Education for patients with heart failure: rationale, evidence, and practical implementation // *Medicographia.* — 2011. — Vol. 33. — P. 409-417.
- Roccaforte R., Demers C., Baldassarre F. et al. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients // *Europ. J. Heart failure.* — 2005. — Vol. 7(7). — P. 1133-1144.
- Воронков Л.Г. Ивабрадин в амбулаторной практике ведения пациентов с ХСН: результаты украинского кооперативного исследования ФАКТ-СН // *Серцева недостатність.* — 2013. — № 2. — С. 21-27.
- Robinder S., Sidhu M.D., Youngson E. et al. Physician continuity improves outcomes for heart failure patients treated and released from the emergency department // *J. Am. Coll. Cardiol. HF.* — 2014. — Vol. 2. — P. 368-376.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACC/AHA Guidelines for the management of heart failure // *Circulation.* — 2013. — Vol. 128. — P. 240-327.
- Лишневская В.Ю. Обеспечение приверженности лечению пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью — проблема и пути решения // *Здоров'я України.* — 2010. — Вересень. — С. 35.
- Stromberg A. Patient-related factors of compliance in heart failure: some new insights into an old problem // *European J. Heart Failure.* — 2006. — Vol. 27. — P. 379-381. ■

Новости конгресса Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии (HFA-ESC), 23-26 мая, г. Севилья, Испания

Президент Ассоциации по сердечной недостаточности, профессор F. Ruschitzka (Цюрих, Швейцария) и д-р M. Crespo Leiro (Ла-Корунья, Испания) приветствовали участников конгресса, обозначив его тематику и подчеркнув, что 24 длительных испытания и рекордное количество представленных тезисов подтверждают, что сердечная недостаточность (СН) занимает центральное место в кардиологии. Программа конгресса включала свыше 100 научных сессий с рекордным количеством участников — экспертов по кардиологии и смежным специальностям из более чем 70 стран. Свойства препаратов, желудочковые вспомогательные устройства, трансплантация — вот далеко не весь перечень обсуждаемых вопросов. В рамках конгресса рассматривались результаты многочисленных исследований, в частности STORHF, посвященного определению роли терапии фактора-1 плазмид стромальных клеток у пациентов высокого риска с хронической СН (ХСН), опроса QUALIFY, в котором дается общая оценка соблюдения врачами рекомендаций по лечению СН, а также TASTE-IPD, показывающего, каким пациентам с СН приносит наибольшую пользу самостоятельный контроль (self-management). А самые значимые события последнего десятилетия обсуждались в ходе дискуссии «Будущее клинической практики».

Участники конгресса во время сессии «На плечах гигантов» имели уникальную возможность прослушать доклад профессора Е. Braunwald (Бостон, США), который внес весомый вклад в развитие кардиологии. Профессор Е. Braunwald выступил с докладом, посвященным новому ингибитору рецепторов ангиотензина неприлизину LCZ696, победившему в решающей битве против СН. «Эта работа основана на том, что сердце является эндокринным органом, и расширение знаний о функционировании

системы натрийуретических пептидов привело к пониманию эффективности одновременного блокирования ренин-ангиотензиновой системы и предупреждения деградации натрийуретических пептидов, что может быть реализовано с помощью LCZ696», — отметил Е. Braunwald. Профессор поблагодарил за помощь своих коллег, в заключение выступления процитировав слова Исаака Ньютона: «Если я видел дальше других, то потому, что стоял на плечах гигантов».

Продолжил работу сессии профессор John McMurray (Университет Глазго, Шотландия), представив результаты испытания PARADIGMA-HF, в котором приняли участие 8442 пациента с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ), получавшие LCZ696 по 200 мг 2 раза в сутки или эналаприл 10 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартному лечению. Субанализ продемонстрировал высокодостоверные результаты в пользу терапии LCZ696 по сравнению с применением эналаприла в снижении риска кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу СН. Исследование было прекращено досрочно при медиане наблюдения в 27 мес. На момент прекращения исследования первичная конечная точка наблюдалась у 914 пациентов (21,8%) в группе LCZ696 и у 1117 (26,5%) в группе эналаприла ($p < 0,001$). В общей сложности у 711 пациентов (17,0%), получавших LCZ696, и 835 пациентов (19,8%), принимавших эналаприл, был зарегистрирован летальный исход (отношение рисков смерти от любой причины 0,84; 95% доверительный интервал 0,76-0,93; $p < 0,001$); из этих пациентов 558 (13,3%) и 693 (16,5%) соответственно умерли от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89; $p < 0,001$). По сравнению с эналаприлом LCZ696 также снижает риск госпитализации по поводу СН на 21%

($p < 0,001$), уменьшает симптомы и увеличивает физическую активность при СН ($p = 0,001$). В группе LCZ696 зарегистрирован более высокий процент пациентов, у которых наблюдалась гипотония и малые симптомы отека Квинке, но более низкий процент пациентов с почечной недостаточностью, гиперкалиемией, кашлем по сравнению с группой эналаприла. Установлено, что LCZ696 превосходит эналаприл в снижении рисков смерти и госпитализаций по поводу СН. В настоящее время также проводится исследование PARAGON-HFPEF, в котором LCZ696 будет сравниваться с валсартаном у более 4 тыс. пациентов с симптомной СН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $> 45\%$. Кроме того, продолжается испытание TITRATION, посвященное изучению безопасности и переносимости титрованных целевых доз для LCZ696.

В рамках сессии «Биомаркеры: настоящее и будущее» профессор А. Bayes Genis (Бадалона, Испания) представил данные сравнения растворимой формы неприлизина (рНЭП) с традиционным NT-proBNP с целью стратификации риска развития СН у амбулаторных больных. А. Bayes-Genis и соавт. изучали абсолютные уровни рНЭП и NT-proBNP при выписке, устанавливая их значения для мониторинговой терапии в ближайшие 6 мес у 1030 амбулаторных пациентов с ХСН с мая 2006 г. по май 2013 г. Средний период наблюдения составил 4,2 года. Комбинированными конечными точками служили сердечно-сосудистая смерть или госпитализация, связанная с декомпенсацией СН, и только сердечно-сосудистая смерть. Оказалось, что рНЭП является высокодостоверным маркером, сопоставимым с NT-proBNP в отношении прогноза. При проведении многофакторного регрессионного анализа и рНЭП, и NT-proBNP были связаны с комбинированной конечной точкой (отношение рисков 1,18; 95% ДИ от 1,07 до 1,30; $p = 0,001$; ОР 1,30; 95% ДИ 1,15-1,48; $p < 0,001$ соответственно) и сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05-1,32; $p = 0,007$; ОР 1,41; 95% ДИ 1,21-1,65; $p < 0,001$ соответственно). При длительном наблюдении только рНЭП оставался независимо связанным с комбинированной конечной точкой и сосудистой смертью. Авторы исследования пришли к выводу, что рНЭП в сравнении с NT-proBNP показал хорошую сопоставимость в качестве фактора стратификации риска у амбулаторных больных с СН, в меньшей степени зависел от сопутствующих заболеваний и сохранил свою прогностическую ценность в многофакторном анализе. После завершения данного исследования авторы предположили, что новый биомаркер также может быть прогностически

важным при острой СН (ОСН) в период госпитализации. И действительно, многофакторный регрессионный анализ, который включал клинические переменные, уровни NT-proBNP и рНЭП, показал четкую тенденцию к значимости по достижению комбинированной конечной точки через 2 мес (ОР 1,22; 95% ДИ 0,97-1,53; $p = 0,09$) и оставался значимым в конце исследования в течение более длительного периода (в среднем $1,8 \pm 1,2$ года) (ОР 1,21; 95% ДИ 1,04-1,40; $p = 0,01$). При выписке уровни рНЭП снизились с 0,70 до 0,52 нг/мл ($p = 0,06$). Таким образом, предварительные данные этого исследования оправдывают применение ингибитора НЭП не только при ХСН, но и при ОСН.

Результаты метаанализа MAGGIC свидетельствуют о роли сывороточной концентрации натрия у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и сниженной ФВ ЛЖ (СДЛЖ). Группа авторов (D. Rusinaru, C. Tribouilloy, C. Berry, M. Richards, N. Earle, K. Poppe, M. Guazzi, S. Macin, M. Komajda, R. Doughty) провели регрессионный анализ выживаемости по Коксу по наличию гипонатриемии (сывороточная концентрация натрия < 135 ммоль/л), скорректированной с учетом возраста, пола, этиологии (ишемическая или неишемическая), наличия артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, фибрилляции предсердий (ФП), и разделили общую группу пациентов с ХСН на группу с сохраненной ФВ ЛЖ и группу с СДЛЖ. Основным исходом этого метаанализа являлась смертность от всех причин в течение 3 лет. Измерение сывороточной концентрации натрия было проведено у 14 766 пациентов. Пациенты с гипонатриемией ($n = 1618$) и пациенты с нормальной концентрацией натрия были сопоставимы по возрасту (68 vs 69 лет), полу (35 vs 37% женщин) и ишемической этиологии СН (56 vs 55%). Однако пациенты с гипонатриемией имели более высокий функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и более низкий уровень артериального давления (АД). В дальнейшем были зарегистрированы 335 летальных исходов среди 1618 пациентов с гипонатриемией (21%) и 2128 смертей среди 13 148 пациентов без гипонатриемии (16%). Гипонатриемия была выявлена у 1199 пациентов (11%) с СДЛЖ и 419 пациентов (11%) с сохраненной ФВ ЛЖ. После коррекции по таким факторам, как возраст и пол, гипонатриемия оказалась мощным предиктором смерти от любой причины (отношение шансов 1,64; 95% ДИ 1,48-1,81) и сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,45-2,27). В многофакторном анализе гипонатриемия по сравнению

с нормальной концентрацией натрия ассоциировалась с более высокой смертностью от всех причин по сравнению с пациентами с СДЛЖ (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,50-1,91), а также больными с сохраненной ФВ ЛЖ (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,10-1,79; p для взаимодействия – 0,20). Таким образом, гипонатриемия является мощным независимым предиктором смерти от любых причин и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с СН. Высокий риск смерти, связанный с гипонатриемией, наблюдается как у пациентов с систолической СН, так и у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Кроме того, субанализ MAGGIC показал, что почечная недостаточность является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с СН, независимо от ФВ ЛЖ. Были проанализированы данные пациентов ($n=13152$) из 20 исследований, в том числе более 20 различных параметров, а также данные относительно осложнений и смертности в течение длительного периода наблюдения (медиана наблюдения составила 2,1 года). Расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью MDRD. Пациенты были разделены согласно величине ФВ ЛЖ более 50% и менее 50%. Средний возраст пациентов составил 66 лет (стандартное отклонение 12); 31% – женщины, а медиана сердечного выброса составила 43% (НК 24; ВК 46). Летальный исход наблюдался у 18% ($n=453$) пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и 23% ($n=2384$) пациентов с СДЛЖ. Снижение СКФ было достоверно связано с худшим прогнозом, независимо от ФВ ЛЖ: ОР смертности составило 1,49 (95% ДИ 1,36-1,62) для СКФ 30-59 мл/мин, ОР 3,00 (95% ДИ 2,59-3,41) для СКФ 15-29 мл/мин и ОР 3,29 (95% ДИ 2,41-4,50) с СКФ <15 мл/мин. Таким образом, авторы пришли к выводу, что нарушение функции почек является мощным предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с СН, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ.

L. Fauchier (Тур, Франция) поднял в аудитории вопрос о том, увеличивает ли риск смертности от всех причин терапия дигоксином у пациентов с ФП, вызванной СН. В своем выступлении ученый подчеркнул, что было много споров об использовании дигоксина у таких пациентов. Анализы нескольких обсервационных исследований показывают, что применение дигоксина связано с увеличением риска смертности. Тем не менее не проводилось ни одного рандомизированного исследования безопасности использования дигоксина с 1997 г. и вряд ли будет проводиться в будущем. Многие недавние исследования демонстрируют противоречивые результаты. Этот парадокс достиг своего

апогея, когда в 2013 г. Европейский журнал сердца опубликовал одновременно два документа с совершенно различными результатами. Одни авторы исследования выдвинули предположение, что использование дигоксина может быть связано с более высоким риском смерти, в то время как другие после проведения своего анализа у тех же пациентов из той же базы данных не получили такого результата. L. Fauchier заметил, что основная причина здесь кроется в том, что пациенты, получающие дигоксин, очень отличаются не только потому, что «вы назначаете его самым тяжелым пациентам с СН», скорректировав дозы с учетом возраста, наличия СН, а иногда и сопутствующего заболевания. По мнению ученого, действительно статистически достоверным прогностическим фактором риска смерти является тяжесть СН. Поэтому профессор L. Fauchier и его коллеги провели ретроспективное исследование среди 9 тыс. кардиологических пациентов (61% мужчин, средний возраст 71 год) в 2000 и 2011 гг. Более 2 тыс. пациентов получали дигоксин, из которых примерно половина – 0,25 мг ежедневно (высокие дозы, $n=1202$), остальные – 0,125 мг/сут (низкие дозы, $n=957$). Важно отметить, что исследователи учитывали ряд факторов, в том числе ФК по NYHA, оценку СКФ, уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и, самое главное, наличие или отсутствие СН. Те, кто не получал дигоксин, принимали достоверно больше β -блокаторов (48 vs 34% соответственно; $p<0,0001$), а большая часть принимающих дигоксин также получала больше диуретиков (57 vs 35%, соответственно; $p<0,0001$). Предварительный анализ показал, что у пациентов, принимавших дигоксин, на 27% больше шансов умереть в течение последующего наблюдения по сравнению с теми, кто его не принимал (ОР 1,27; 95% ДИ 1,12-1,45; $p=0,0001$). В то же время при исследовании смертности у пациентов без СН, а затем и у больных с СН, не было обнаружено достоверных различий между принимавшими и не принимавшими дигоксин, независимо от возраста. При применении регрессионного анализа для изучения всех причин смертности прием дигоксина не показал достоверного риска для пациентов, которые использовали низкую дозу препарата или длительно его применяли. Кроме того, была установлена значимая связь между общей смертностью и старшим возрастом, наличием СН, постоянной формы ФП, заболеваний периферических сосудов, почек, печени. Также не было существенных различий между группами лечения с учетом коррекции по ФК по NYHA, СКФ и исходных уровней NT-proBNP. Назначенный

участник дискуссии д-р **Mihai Gheorghiade (Чикаго, США)** отметил, что в испытании DIG ученые принимали во внимание возраст, пол и массу тела, но не исследовали достижение адекватной концентрации дигоксина в сыворотке крови. В настоящее время рекомендации по ведению пациентов с ФП Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации кардиологов не включают стратегию дозирования или данные о концентрации дигоксина в плазме, что может обуславливать повышение риска неблагоприятных исходов. На сегодня нет оснований для ограничения использования дигоксина при ФП, если его концентрация в плазме не превышает 1,0 нг/мл.

Д-р **К. Damman (Гронинген, Нидерланды)** выступил с презентацией на тему: «Как защитить почки при ОСН». Докладчик обратил внимание на то, что на самом деле только у небольшого количества пациентов с ОСН наблюдается ухудшение функции почек в виде скачка уровня креатинина в крови. Клиницистам важно понять, что если есть возможность уменьшить одышку у пациента, активизировать потерю веса и улучшить общее состояние больного, то можно смириться с небольшой дисфункцией почек в виде увеличения уровня креатинина. В то же время К. Damman подчеркнул важность индивидуального подхода к пациенту. В настоящее время установлен тот факт, что определенная степень дисфункции почек при ОСН существует всегда и что прогноз у таких пациентов хуже, чем у таковых с относительно нормальной функцией почек. Известно также об отличиях в патофизиологии хронической и острой почечной дисфункции при СН. У пациентов с хроническим течением СН стабильное нарушение функции почек связано с постепенным уменьшением почечной перфузии, тогда как у пациентов с ОСН проблема заключается в застойных явлениях, перегрузке жидкостью и дальнейшем ухудшении функции почек, требующем срочной госпитализации. Во время тщательного изучения этих механизмов получены отдельные данные о взаимосвязи между изменениями сывороточного уровня креатинина или функции почек и мочегонным ответом на диуретики. Это зависит от баланса между потерей веса в ответ на введенную дозу диуретика и влиянием на функцию почек. Профессор считает, что, «если при разгрузке пациента наблюдается некоторое ухудшение почечной функции, это приемлемо... даже если уровень креатинина увеличился на 150%, возможно, даже до 200%, или до привычных значений для конкретного пациента». Тем не менее, он подчеркнул, что данный вопрос является спекулятивным, поскольку

соответствующие испытания не проводились, и это скорее мнение, предположение, которое базируется на данных последних 5 лет. Остается озабоченность относительно «избыточной терапии» пациентов с ОСН, которая может приводить к настолько тяжелой почечной дисфункции, что прогноз у пациента будет хуже, чем при отмене диуретиков. Тем не менее ученый пришел к выводу, что на сегодня не существует четких ограничений, остается довериться здравому смыслу врача и его способности остановиться в тот момент, когда пациент достигнет состояния эуволемии.

Проявления депрессии уменьшаются благодаря терапии СН, прописанной в рекомендациях, независимо от применения антидепрессантов. Депрессия может быть осложнением этого патологического состояния. Представляя результаты исследования MOOD-HF, С. Angermann (Бюрцбург, Германия) продемонстрировала, что по шкале MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale scores) депрессивное состояние достоверно улучшилось как у пациентов, принимавших в течение 12 недель эсциталопрам, так и у получавших плацебо. Также отмечено улучшение насосной функции сердца в обеих группах. Очевидно, заключила профессор, здесь играет роль не только эффект плацебо, но и результат улучшения работы сердца. В таком случае возникает ряд вопросов: является ли депрессия при СН отдельным заболеванием или ее осложнением? И может ли помочь уменьшить состояние депрессии улучшение течения СН? В исследовании пациенты с ХСН были рандомизированы в группу принимавших эсциталопрам один раз в сутки ($n=185$) и группу получавших плацебо ($n=187$) в течение 12 недель наряду с сопутствующей оптимизацией терапии ХСН. Наблюдение длилось 24 месяца до достижения конечной комбинированной точки: смерти или незапланированной госпитализации. С. Angermann подчеркнула, что исследование MOOD-HF было уникальным по длительности оценки воздействия антидепрессанта у больных с СН. Достижение комбинированной конечной точки произошло у 63% больных, принимавших эсциталопрам, и у 64% принимавших плацебо, при соотношении рисков (HR) 0,99 ($p=0,92$). На 12-й неделе сумма баллов по шкале MADRS достоверно снизилась с $20,2\pm 8,5$ до $11,2\pm 8,1$ в группе эсциталопрама и с $21,4\pm 8,5$ до $12,5\pm 7,6$ в группе плацебо ($p<0,001$ для обеих). Результаты представлены после специального анализа подгрупп, скорректированного на такие факторы риска СН, как средний возраст, ФК по NYHA, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, уровень NT-proBNP

и частота сердечных сокращений (ЧСС). Это указывает на гетерогенные эффекты эсциталопрама на параметры СН. Тем не менее в течение 12 недель симптомы депрессии значительно улучшились независимо от подгруппы, и не обнаружено никаких взаимодействий (связей) между лечением эсциталопрамом и этим улучшением ($p=0,82$). Комментируя отсутствие эффекта терапии антидепрессантами на симптомы депрессии и клинические конечные точки, профессор заявила: «На этом фоне можно было бы отказаться от лечения таких пациентов антидепрессантами. Это главный меседж данного испытания». Она также подчеркнула, что результаты исследования вызывают вопросы относительно патофизиологии депрессии при ХСН, а также способа продажи антидепрессантов фармацевтическими компаниями: «Когда антидепрессант проходит испытание на рынке, его действие оценивается, как правило, у физически здоровых людей с депрессией. Маркетинговые компании не проводили исследования у тяжелых пациентов с СН или больных с инфарктом миокарда». В заключение С. Angermann настоятельно рекомендовала пересмотреть стратегию назначения психиатром антидепрессанта как золотого стандарта у пациентов с диагностированной депрессией, не отвечающих на лечение препаратом. Это говорит о том, что схожие симптомы, возможно, имеют гетерогенные механизмы патофизиологии, и лечение может отличаться в зависимости от наличия сопутствующего заболевания или у исходно здорового человека, находящегося в состоянии депрессии.

Гиперкалиемия у пациентов с СН быстро нормализуется благодаря новому препарату, который селективно связывает калий в кишечнике и быстро нормализует его сывороточный уровень. **Д-р S. Anker (Геттинген, Германия)** продемонстрировал, что модулятор катионного обмена циркония силикат (cyclosilicate, или ZS-9) нормализует сывороточный уровень калия в течение 48 ч. Кроме того, препарат поддерживает этот уровень в течение 4 недель. Гиперкалиемия является частой проблемой пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты альдостерона. В своей презентации S. Anker также отметил, что гиперкалиемия часто ограничивает терапевтические возможности лечения пациентов с СН, так как вынуждает клинициста отказаться от использования препаратов в той степени, в какой они должны быть использованы, что в конечном итоге может привести к угрожающей жизни аритмии. В такой ситуации для эффективного лечения

СН необходимо нивелировать побочные эффекты основных препаратов. Докладчик привел данные анализа подгруппы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ZS-9, в котором пациенты принимали по 10 г ZS-9 три раза в день во время еды в течение 48 ч. В зависимости от сывороточного уровня калия назначали плацебо либо препарат ZS-9 по 5 г, 10 г или 15 г в течение 28 дней. Анализ включал 94 пациента с гиперкалиемией и СН. В открытой фазе средний уровень калия снизился с 5,6 до 4,4 ммоль/л, у 99% пациентов достигнут нормальный уровень калия в течение 48 ч. Во время фазы рандомизации уровни калия составили 4,7; 4,4 и 4,4 ммоль/л при 5 г, 10 г и 15 мг ZS-9 в группах соответственно, по сравнению с 5,1 ммоль/л в группе плацебо ($p<0,01$). Кроме того, нормальные уровни калия были достигнуты у 83, 89 и 92% пациентов, принимавших ZS-9, по сравнению с 40% пациентов группы плацебо. ZS-9 также хорошо переносился, профиль нежелательных эффектов был схожим с таковым плацебо. Это очень эффективный метод борьбы с гиперкалиемией, поддержания нормального уровня калия в течение месяца, поскольку переход на плацебо сопровождается увеличением этого показателя. После таких многообещающих результатов следующим шагом будет получение одобрения регулирующих органов Европы и США для использования ZS-9 с целью коррекции высокого уровня калия и/или поддерживающей терапии пациентов с высоким риском развития гиперкалиемии. Цель будущих испытаний — изучение эффектов данного препарата в течение одного или двух лет, а также определение его целевых доз, не влияющих на уровень калия. Такой подход к лечению больных с СН и гиперкалиемией позволит чаще титровать дозы ИАПФ и альдостерона до необходимых (целевых).

Могут ли неинвазивные технологии предотвратить и снизить частоту госпитализаций пациентов с СН, недавно выписанных больных, удаленно сообщая клиницистам о развитии застоя в легких? Таким предисловием начал свое выступление **д-р W. Abraham (Огайо, США)**, который представил результаты нового устройства дистанционного управления диэлектрического зондирования (remote dielectric sensing (ReDS) technology). Застой в легких является основной причиной ухудшения симптомов СН и госпитализации пациентов. Главная трудность состоит в том, чтобы вовремя установить изменения в объеме легких, заполнение их жидкостью и, следовательно, не упустить оптимальное время для начала лечения с целью предотвращения повторной госпитализации. Причинами повторной

госпитализации после недавней выписки могут быть недостаточный диурез, когда в легких очень быстро начинает вновь накапливаться жидкость. Чтобы точно и удаленно контролировать процесс накопления, используют электромагнитные сигналы низкой мощности для измерения абсолютного объема жидкости в легких (Sensible Medical Innovations Ltd). Д-р W. Abraham объяснил, что технология ReDS была разработана с целью более точного мониторинга у пациентов с СН. Известно, что ранее применялись технологии для определения сопротивления в легких, и, как правило, это позволяло определить наличие застоя жидкости в легком, а также количество жидкости. Однако данное трансторакальное устройство — действительно первая неинвазивная технология, способная производить доклиническое абсолютное измерение объема жидкости в легких у пожилых людей. Количественная фактическая оценка жидкости в легких может ежедневно использоваться у пациентов с СН, предотвращая их госпитализацию. В первое исследование технологии ReDS д-р W. Abraham и его коллеги включали пациентов, госпитализированных по поводу СН, с последующим их наблюдением на дому, наряду со стандартными рекомендациями при выписке, в том числе ежедневным контролем веса и текущим клиническим наблюдением. Данные ReDS ежедневно отправлялись кардиологу через защищенный веб-сайт. ReDS использовали в течение 3 месяцев после выписки до декомпенсации СН, повторной явки или других причин госпитализации. Как показали результаты исследования, частота госпитализаций в течение 90 дней наблюдения достоверно снижалась. Обнаружив застойные явления в легких, по-прежнему субклинические и не вызывающие симптомов одышки, клиницист может корректировать лечение, назначая диуретик, чтобы остановить накопление жидкости в легком и поддерживать стабильное состояние эуволемии.

Д-р М. Crespo Leiro (Ла-Корунья, Испания) представила данные о том, что четверть госпитализированных пациентов с СН умирают в течение одного-двух лет наблюдения наряду с почти 1/12 амбулаторных пациентов. Согласно результатам Европейского регистра СН (EURObservational Research Programme (EORP) Heart Failure Long-Term Registry), в который входят 29 стран, СН диагностирована у 12 440 пациентов, 40% из которых были госпитализированы, а 50% составили амбулаторные больные с ХСН. Среди госпитализированных пациентов в течение года смертность от всех причин достигала 24%, среди госпитализированных с СН — 19%, общая смертность и декомпенсация СН — 36%.

Среди амбулаторных пациентов годовая смертность от всех причин составила 7%, частота госпитализаций в связи с декомпенсацией СН — 10% и общая смертность от всех причин и частота госпитализаций по поводу СН — 15%. Факторами риска смертности в течение года у госпитализированных пациентов были старший возраст, низкое систолическое АД, высокая ЧСС, низкая ФВ ЛЖ, аортальный стеноз, почечная дисфункция и пр. У амбулаторных пациентов факторами риска однолетней смертности являлись старший возраст, низкий уровень систолического АД, застой жидкости в легких, периферические отеки, аортальный стеноз и наличие ФП. Профессор отметила положительную тенденцию в терапии СН. Все пациенты получали лечение согласно рекомендациям, приверженность к лечению в течение года была удовлетворительной.

Эндогенный фактор, выделенный из стволовых клеток костного мозга и сердца, способствует восстановлению тканей за счет увеличения выживаемости клеток и васкулогенеза, улучшает ремоделирование у больных с СН. Результаты II фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, представленные профессором М. Penn (Огайо, США), показали, что плазмиды стромальных клеток фактор-1 (pSDF-1) приводят к устойчивому улучшению ремоделирования ЛЖ, особенно у пациентов с низкой ФВ. Д-р М. Penn и его коллеги начали работу над pSDF-1 после того, как была выдвинута гипотеза о способности стволовых клеток естественным путем восстанавливать целостность поврежденных тканей, которая по какой-то причине не находила клинического подтверждения. Д-р пояснил, что так происходит не из-за недостатка стволовых клеток, а из-за дисрегуляции молекулярных сигналов, на которые они ориентируются, исцеляя нас. Во время экспериментальных исследований острого инфаркта миокарда (ИМ) стволовые клетки устремлялись из кровотока непосредственно в сердце, однако в эксперименте на животных с СН этого не происходило. Поэтому М. Penn и его коллеги в 2000–2001 гг. искали фактор, направляющий стволовые клетки к недавно поврежденной ткани. С тех пор ученые пришли к выводу, что восстановление экспрессии SDF-1 приводит к клиническому улучшению течения СН. В исследование были включены 93 пациента с ишемической СН на фоне стандартной медикаментозной терапии, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и введением с помощью эндокардиальных инъекций 15 мг или 30 мг плазмид SDF-1 либо плацебо. Серьезных побочных эффектов не отмечалось.

В целом при использовании SDF-1 наблюдалась тенденция к повышению ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ, которая, однако, не достигла статистической значимости ($p=0,44$). Дальнейший анализ показал, что у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ ($<26\%$) введение 30 мг SDF-1 было связано с достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 7% через 12 месяцев в сравнении со снижением ФВ ЛЖ на 4% в группе плацебо ($p<0,01$). В сочетании с улучшением КДО ЛЖ, рSDF-1 наблюдалось и увеличение ударного объема (VO) на 20 мл по сравнению с его уменьшением на 6,2 мл в группе плацебо ($p=0,07$). У пациентов, получавших 30 мг SDF-1, уровень NT-proBNP в течение 12 месяцев был ниже, чем на фоне применения плацебо ($p=0,38$). Таким образом, при более тяжелых формах СН отмечается лучший ответ на терапию, чем при более легких. Ученый объяснил это тем, что в данном случае наблюдается гибернация миокарда, при которой отсутствуют патологические изменения в кардиомиоцитах. Чем больше пограничная зона ИМ, тем больше объем тканей, способных к восстановлению. Д-р М. Penn сделал вывод, что для пациентов с СН III и IV ФК по NYHA SDF-1 может быть единственным шансом, поскольку другие методы фармакотерапии неэффективны.

Устройство, которое стимулирует барорецепторы в сонных артериях, может значительно улучшить качество жизни и исход у пациентов с СН и СДЛЖ. Об этом шла речь в докладе **профессора J. Muller-Ehmsen (Германия)**. Имплантируемое устройство активации барорефлекса (baroreflex activation therapy – BAT) является безопасным и эффективным у пациентов с СН III и IV ФК по NYHA, имеющих показания к ресинхронизирующей терапии (CRT) или получающих ее. Устройство представляет собой электрод, который размещают на поверхности правой сонной артерии. Уникальность этого метода состоит в том, что импульс, попадая через сонные артерии в мозг, действует как на симпатические, так и парасимпатические пути. Таким образом, вышеописанная методика имеет преимущество по сравнению со стимуляцией блуждающего нерва, которая воздействует лишь на парасимпатическую систему, поскольку нормализует симпатический/парасимпатический баланс. В исследовании приняли участие 46 пациентов с СН III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Пациенты были рандомизированы на получающих барорефлексную стимуляцию (BAT) и на длительно получающих медикаментозную терапию, из которых 45 получали CRT в начале исследования и 95 не получали CRT (без CRT). В обеих группах наблюдались

неблагоприятные неврологические и сердечно-сосудистые события в течение 6 месяцев – 100 и 96% соответственно. Среди пациентов без CRT BAT ассоциировалась с достоверным улучшением результатов теста 6-минутной ходьбы, качества жизни, ФВ ЛЖ, уровней NT-proBNP и показателей частоты госпитализаций по причине СН по сравнению с контрольной группой, получающей медикаментозное лечение. Достоверных различий между BAT, контрольной группой, получающей медикаменты, и пациентов с CRT не наблюдалось. Вероятно, это связано с режимом действия устройства, так как пациенты с CRT предположительно имеют меньший симпатический/парасимпатический дисбаланс, чем пациенты без CRT, и, следовательно, худший ответ на BAT. Чтобы подтвердить данный вывод, необходимо провести большое рандомизированное проспективное клиническое исследование с участием около 800 пациентов в 90 центрах Северной Америки. Данное устройство, вероятно, является более эффективным в предотвращении повторной госпитализации у пациентов со II ФК по NYHA, чем у пациентов с IV ФК по NYHA.

На основании данных исследования SHIFT были определены главные факторы, связанные с заболеваемостью и смертностью у пациентов с ХСН и СДЛЖ, – создана так называемая прогностическая модель SHIFT. Над созданием многофакторной статистической модели стратификации риска пациентов с СН и СДЛЖ при помощи клинических параметров, собираемых у таких пациентов рутинно работала международная группа авторов (I. Ford, M. Robertson, J. Borer, M. Bohm, M. Komajda, L. Tavazzi, K. Swedberg). В испытании SHIFT приняли участие 6505 пациентов с ХСН, ЧСС ≥ 70 уд/мин с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и стандартным лечением ХСН согласно рекомендациям с приемом ивабрадина или плацебо. С помощью регрессионного анализа были определены 10 наиболее значительных предикторов кардиоваскулярной смертности или госпитализации в связи с ухудшением течения СН. Этими предикторами являлись высокая ЧСС, снижение ФВ ЛЖ, повышение уровней креатинина, СН III-IV ФК по NYHA, большая длительность СН, постепенное увеличение возраста, снижение систолического артериального давления (САД), относительное снижение уровня общего холестерина, наличие блокады левой ножки пучка Гиса и ФП (все $p<0,001$). Таким образом, моделируя риск с помощью простых, легкодоступных клинических характеристик, можно получить важную прогностическую информацию у больных с ХСН и систолической дисфункцией.

Известно, что алкоголь может обладать негативным инотропным действием, повышать АД и риск аритмий. Обычно врачи рекомендуют ограничить потребление алкоголя до 10-20 г/сут (эквивалент 1-2 бокалам вина) или вовсе воздержаться от него при наличии алкоголь-индуцированной кардиомиопатии. **Профессор Gemes (Норвегия) и соавт.** представили результаты исследования, базирующиеся на испытаниях HUNT-2 (1995-1997 гг.). Рассматривались доза и тип алкоголя, проблемы, связанные с его потреблением, социодемографические факторы, общее состояние здоровья, факторы риска развития кардиоваскулярной патологии, а также ИМ в анамнезе. В исследовании приняли участие 65 442 человек, из них 588 с СН. Считалось, что низкая доза алкоголя в среднем составляла 3 г/сут (один напиток — 9-11 г). Как выяснилось, у умеренно пьющих и не имеющих проблем с алкоголем наблюдалось линейное снижение риска возникновения СН по сравнению с теми, кто принимал низкие дозы алкоголя.

В исследовании популяции корейцев были выявлены предикторы ухудшения почечной функции у пациентов с СН при сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Установлено, что предикторами недовольствительной функции почек у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ были мужской пол, высокие уровни NT-proBNP, низкая СКФ, САД менее 100 мм рт. ст., лейкоцитоз, низкий гемоглобин, гипонатриемия. Предикторами дисфункции почек при сохраненной ФВ ЛЖ были потребность в искусственной вентиляции легких, нарушение СКФ, гипонатриемия, лейкоцитоз, повышенный уровень NT-proBNP.

Профессор E. Santas (Испания) и соавт. сравнивали значимость трикуспидальной регургитации у пациентов с ОСН, как с систолической дисфункцией ЛЖ, так и с сохраненной ФВ ЛЖ. Наиболее значимое влияние на годовичную выживаемость оказывала IV степень регургитации у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, в то время как III-IV степень у больных с СДЛЖ оказывала значительно меньшее влияние.

Субанализ крупного международного исследования QUALIFY (7092 пациента с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), в котором приняли участие 547 лечебных учреждений из 36 различных стран, показал, что 34% больных не получали ИАПФ. Целевые дозы были достигнуты лишь у 27,9%. 21,5% получали БРА, целевые дозы которых были достигнуты у 6,9% пациентов. Вместе с тем β -блокаторы принимали 87%, но целевые дозы были достигнуты лишь у 14,8% пациентов. В заключение профессор В. Pieske отметил, что у 2/3 пациентов отмечалась хорошая

приверженность к лечению, но пропорция достигнутых целевых доз являлась субоптимальной.

Авторы исследования NITRO-EAHFE изучили уровень смертности и обращений за медицинской помощью пациентов ($n=5845$), которые принимали нитраты ($n=685$) в период ОСН. Контрольную группу составили пациенты, не получавшие нитраты ($n=685$). Оказалось, что прием нитратов не влиял на смертность или обращаемость пациентов к врачу в связи с ухудшением состояния после выписки. Единственная группа больных, у которых наблюдалось положительное влияние нитратов в виде снижения САД, — это пациенты с АГ. Испытание ALARM HF ($n=4953$) продемонстрировало значительное ухудшение выживаемости в течение 30 дней среди пациентов, получавших кратковременное внутривенное введение нитратов ($p<0,001$). Эти показатели также были связаны с увеличением размеров правых отделов сердца. Среди участников, длительно или кратковременно получавших инотропные препараты, наиболее высокая смертность наблюдалась у пациентов женского пола старше 70 лет с величиной САД менее 100 мм рт. ст., острым коронарным синдромом и синусовым ритмом.

Д-р. G. Rosano (Рим, Италия), д-р М. Piepoli (Пьяченца, Италия), д-р А. Maggioni (Флоренция, Италия) пригласили всех присутствующих посетить следующий конгресс по СН, который состоится во Флоренции 21-24 мая 2016 года. На мероприятии будут обсуждаться последние методы исследования и диагностики СН, прогнозирование результатов лечения пациентов, контроль СН с помощью фармакотерапии и вспомогательных устройств, эффективность клинических услуг. Как самый крупный международный форум по СН, конгресс предоставляет уникальную возможность для коллег со всего мира собраться вместе и обменяться идеями об эффективности новых разработок. ■

Новини Європейського конгресу аритмологів (EHRA EUROPACE-CARDIOSTIM), 21-24 червня 2015 р., м. Мілан, Італія

Європейський конгрес спеціалістів у сфері аритмології 2015 року мав цікаву, насичену програму, значна кількість доповідей була присвячена удосконаленням та новим пристроям, що застосовуються в цій галузі. Закономірним було широке представлення досліджень з питань серцевої недостатності (СН), адже значна частка таких пацієнтів на певному етапі перебігу цього синдрому потребує допомоги аритмологів.

Клініко-інструментальні показники у хворих із систолічною хронічною СН (ХСН), що визначають успішність кардіоресинхронізуючої терапії (CRT). У своїй доповіді R.A. Providencia наголосив, що практично третина пацієнтів із CRT є невідповідачами на зазначену терапію. Метою його роботи було визначити прості, доступні клініко-лабораторні та інструментальні параметри, які зумовлюють позитивний результат CRT-D. У багатоцентровий національний реєстр було включено 1011 пацієнтів із ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ), яким було показано встановлення CRT-D; оцінка ефективності його роботи здійснювалася через 6 міс. Після проведення мультиваріантної логістичної регресії визначено незалежні, значущі предиктори позитивної відповіді на лікування CRT-D: жіноча стать (відносний ризик 2,08), клас за NYHA $\leq$ III (BP 2,71), фракція викиду (ФВ) ЛШ $\geq 25\%$ (BP 1,75), тривалість QRS ≥ 150 мс (BP 1,70) та швидкість клубочкової фільтрації ≥ 60 мл/хв (BP 2,01). Однак автор зазначає, що для широкого впровадження отриманих даних необхідні подальші дослідження в цьому напрямі.

Прогностичне значення систолічної дисфункції правого шлуночка (СД ПШ) у хворих із CRT. S. Maffei з Італії для виявлення потенційного позитивного ефекту CRT рекомендує визначати наявність СД ПШ. Підґрунтям для такого висновку став аналіз

реєстру MORE, у який було включено 163 пацієнти (вік 70 ± 10 років, чоловіки – 71%, ішемічна хвороба серця (ІХС) – 37%, фібриляція передсердь – 27%, клас за NYHA II – 46%, тривалість QRS – 160 ± 25 мс, блокада лівої ніжки пучка Гіса – 85%, ФВ ЛШ – $28 \pm 6\%$; СД ПШ оцінювали шляхом визначення амплітуди систолічного руху трикуспідального кільця (TAPSE) – $18,8 \pm 5$ мм) із встановленим CRT згідно з чинними рекомендаціями. Критерієм позитивної відповіді вважали зростання ФВ ЛШ $\geq 10\%$, зменшення кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ $\geq 15\%$ через 6 міс після встановлення CRT. У результаті багатофакторного аналізу визначено, що у пацієнтів із ХСН ішемічної етіології з TAPSE ≤ 17 мм спостерігалось покращення КСО ЛШ (BP 2,29; 95% довірчий інтервал 1,1-4,6; $p=0,024$); у загальній когорті хворих TAPSE ≤ 17 мм – незалежний предиктор покращення ФВ ЛШ (BP 2,08; 95% ДІ 1,1-3,9; $p=0,024$).

Значення ступеня функціональної мітральної регургітації (МР) у хворих із ХСН та СД ЛШ, яким проведено CRT. На сьогодні існує думка, що зменшення ступеня функціональної МР є одним із позитивних механізмів CRT. A. Proclemer з Італії вивчив прогностичне значення функціональної МР у 1122 хворих із систолічною ХСН, яким проведено згідно з чинними рекомендаціями CRT. Пацієнтів розподілено на групу I з МР 0-1 ст. та групу II з МР 2-4 ст. Через рік після встановлення CRT пацієнти групи I мали кращий прогноз виживання (загальна смертність + серцево-судинна смертність). Більше того, в підгрупі пацієнтів із зменшенням ступеня МР чи відсутністю її прогресування виживання було кращим порівняно з пацієнтами, у яких спостерігалось прогресування МР.

Ефективність засобу для підтримки механічної функції ЛШ у хворих із термінальною ХСН. На сьогодні

активно продовжується вивчення можливостей пристроїв, що підтримують скорочувальну здатність ЛШ, покращувати прогноз виживання та якість життя хворих із термінальною ХСН. Так, J. Kuschyk з Німеччини досліджував ефективність пристрою для модуляції серцевих скорочень (cardiac contractility modulation) у 16 хворих (ФВ ЛШ $22,8 \pm 6,5\%$, ІХС ($n=6$), дилатаційна кардіоміопатія ($n=10$), у яких не було ефекту від CRT. Після 6 міс спостереження 2 пацієнти померли, у решти виявлено позитивні зміни порівняно з вихідними даними: збільшилася ФВ ЛШ ($p=0,07$), покращилися клас за NYHA ($p=0,001$) та якість життя за Міннесотською анкетой ($p=0,03$).

Комбінація барорефлекторної стимуляції (baroreflex activation therapy – BAT) і CRT у хворих із систолічною ХСН: безпечність та ефективність. У дослідженні M.R. Zile 384 хворих із ХСН III класу за NYHA та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, які отримували оптимальну медикаментозну терапію, було розподілено на 4 групи залежно від встановлення у них додаткових

пристроїв: BAT (+) з CRT (+), BAT (+) з CRT (-), BAT (-) з CRT (+) і групу BAT (-) з CRT (-). Визначали безпечність (системні/перипроцедурні значні події) та ефективність (Міннесотська анкета, 6-хвилинна хода, рівень NT-proBNP, ФВ ЛШ і частота госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН) імплантованих пристроїв. Через 6 міс спостереження показники ефективності в групі BAT (+) з CRT (-) були достовірно кращими порівняно з групою BAT (-) та CRT (-). У групі BAT (+) та CRT (+) спостерігалися позитивні зміни за ефективністю, однак не достовірно порівняно з групою BAT (-) та CRT (+). За безпечністю імплантації досліджувані групи не відрізнялися. Такі результати дозволили авторам зробити висновок, що BAT є безпечною процедурою та покращує якість життя, знижує частоту госпіталізацій з приводу ХСН. Особливо такий ефект виражений у пацієнтів, яким з тих чи інших причин не проведено CRT.

Підготувала *І.Д. Мазур* ■

Эндокардит Леффлера с поражением обоих желудочков

Н.Ю. Осовская

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Фибропластический париетальный эндокардит, или эндокардит Леффлера (Loeffler) — редко встречающееся приобретенное заболевание эндокарда и миокарда, которое характеризуется резким снижением податливости одного или обоих желудочков с резким нарушением его/их диастолической функции и массивным пристеночным тромбообразованием. На сегодняшний день существует несколько классификаций заболеваний, куда включен эндокардит Леффлера. Согласно современной классификации кардиомиопатий (2008) данное заболевание относится к вторичным рестриктивным кардиомиопатиям (РКМП), развившимся в результате таких системных заболеваний, как амилоидоз, саркоидоз, карциноидная болезнь, склеродермия, антрациклиновая КМП, фиброэластоз и др. [1].

С другой стороны, на сегодняшний день эндокардит Леффлера рассматривают как проявление гиперэозинофильного синдрома (ГЭС), протекающего с преимущественным поражением сердца [2]. Гиперэозинофильный синдром включает две клинические формы: синдром Леффлера I (летучие эозинофильные инфильтраты в легких) и синдром Леффлера II (эндокардит Леффлера). Поражение сердца — основная причина осложнений и летальных исходов при ГЭС.

Крайне редко подобное поражение сердца бывает изолированным (только сердце) и первичным (скорее, идиопатическим). По гемодинамике эндокардит Леффлера — классическая рестриктивная кардиомиопатия, по патогенезу — следствие гиперэозинофилии.

Связь между эозинофилией, активной фазой миокардита и полиорганной недостаточностью впервые была установлена Леффлером в 1936 г. При данной патологии выявляется эозинофильный эндомиокардит с тенденцией к фиброзированию, что

клинически проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН) и тромбоэмболическими осложнениями.

Эозинофильный эндокардит хорошо освещен в литературе, однако прижизненная диагностика повреждения миокарда и сосудов вследствие эозинофильной инфильтрации и их обильной дегрануляции встречается редко [3]. Причиной поздней диагностики в большинстве случаев является быстрое развитие эозинофильных артериитов и миокардитов [4, 5]. Вовлечение в патологический процесс миокарда указывает на острую некротическую фазу эозинофильного эндомиокардита [6, 7]. Токсическое повреждение органов обусловлено содержанием внутриклеточных гранул эозинофилов [8, 9]. Морфологические аномалии эозинофилов выражаются в преобладании зрелых активных форм. Они развиваются из стволовой клетки-предшественницы костного мозга и содержат целый ряд Т-клеточных цитокинов, ростовые факторы, включая интерлейкины 3, 5, а также гранулоцитарный моноцитарный колониестимулирующий фактор. Цитокины и ростовые факторы индуцируют повреждение органа-мишени путем стимулирования секреции воспалительных медиаторов, что приводит к повреждению ткани, ремоделированию и фиброзу. Кроме того, катионы эозинофильных белков связываются с анионами эндотелиальных белков (тромбомодулинами). Образующийся комплекс белков ухудшает антикоагулянтную активность и приводит к повышенному тромбообразованию [10, 11]. Интенсивность и острота активной фазы эозинофильного эндокардита тесно связана с количеством циркулирующих эозинофилов и длительностью предшествующей эозинофилии [12].

Типичные клинические симптомы эндокардита Леффлера — потеря массы тела, лихорадка, кашель,

сыпь и нарастающая ХСН. Несмотря на то что поражение сердца вначале может протекать бессимптомно, у 50% пациентов одышка появляется уже на ранних этапах заболевания.

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки обнаруживают кардиомегалию и признаки венозного застоя в легких. Изменения ЭКГ не специфичны. Частые находки — нарушения ритма сердца, особенно фибрилляция предсердий (ФП). В диагностике заболевания основную роль играет эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая обнаружить локальное (реже — диффузное) утолщение верхушки одного или обоих желудочков с вовлечением в патологический процесс хорд, умеренную митральную или трикуспидальную регургитацию, пристеночные, особенно верхушечный, крупные тромбы. Показательным является «рестриктивный тип» ремоделирования сердца и внутрисердечной гемодинамики — очевидное преобладание объема предсердий над объемами желудочков. Систолическая функция, как правило, сохранена, но диагностируется диастолическая дисфункция — рестриктивный тип трансмитрального/транстрикуспидального кровотока. Наиболее информативными методами исследования на сегодняшний день являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспектральная компьютерная томография с контрастированием [13–15]. В литературе описан случай динамического наблюдения за развитием эндокардита Леффлера с серией одновременно производимой позитронно-эмиссионной томографии и контрастированной МРТ с выделением стадий: бессимптомной, острой некротической, симптомной тромботической и фибротической [13]. Выполнение эндомиокардиальной биопсии миокарда правого (ПЖ) или левого (ЛЖ) желудочка позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз эндокардита Леффлера.

Прогноз при классическом эндокардите Леффлера неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в течение 6–12 мес от манифестации СН (а не от постановки диагноза). Смерть обычно наступает вследствие хронической СН (ХСН) и полиорганной недостаточности. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев до сих пор не удается установить причины возникновения гиперэозинофилии или выявление причинного фактора уже не влияет на прогноз. Именно поэтому клинический исход заболевания часто неблагоприятный, несмотря на то что назначение преимущественно глюкокортикоидов и некоторых противоопухолевых препаратов может уменьшить гиперэозинофилию.

Клинический случай

Пациентка О., 39 лет (рост 161 см, вес 62 кг), в течение полугода наблюдалась у семейного врача с жалобами на одышку от легкой до умеренной, возникающую при физической нагрузке, выраженную метеочувствительность, слабость, эпизоды сердцебиения, перебои в работе сердца. Согласно записям в амбулаторной карте уровень артериального давления (АД) варьировал от 80/50 до 110/80 мм рт. ст. На ЭКГ от V1 до V6 регистрировался низкий зубец R без какой-либо амплитудной динамики (рис. 1), очаговые нарушения внутрижелудочковой проводимости. Общий анализ крови (ОАК): Hb 121 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, цветной показатель (ЦП) 0,8, лейкоциты $5,2 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 32 мм/ч. Общий анализ мочи — без особенностей.

ЭхоКГ: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР) 52 мм, конечно-систолический размер ЛЖ (КСР) 37 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) по 11 мм, конечно-диастолический объем КДО ЛЖ — 130 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 58,1 мл, масса миокарда ЛЖ

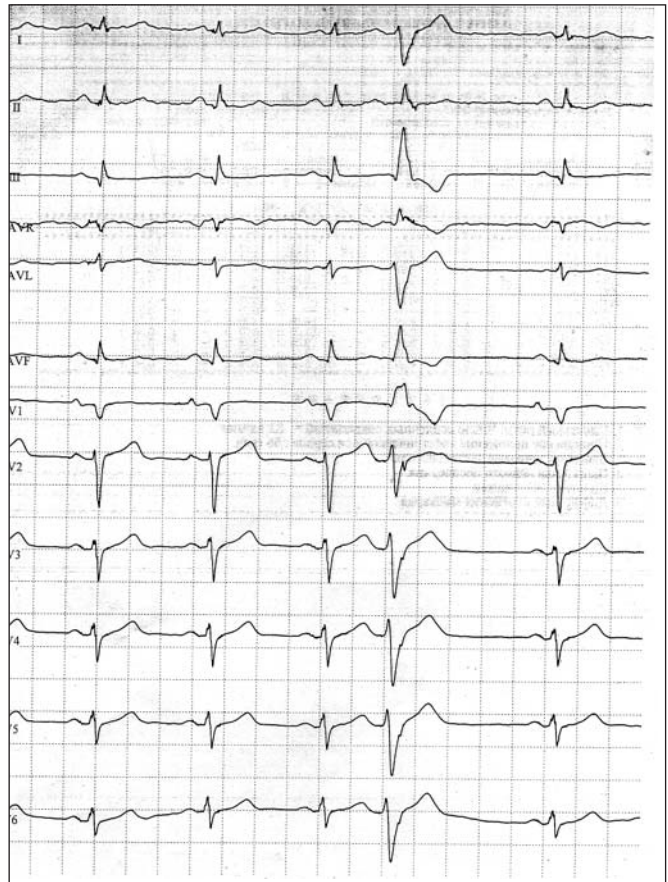


Рис. 1. Синусовая тахикардия. Желудочковые экстрасистолы (ЭС). Отклонение электрической оси сердца вправо. Отсутствие амплитудной динамики низковольтного зубца R в грудных отведениях

(ММЛЖ) – 225 г, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 129,1 г/см², ударный объем ЛЖ – 71,4 мл, относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ – 0,42, фракция выброса (ФВ) – 55,1%, размер левого предсердия (ЛП) – 44 мм, поперечный размер ПЖ – 33 мм, правого предсердия (ПП) – 34 мм. Заключение: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дилатация ЛП.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: низковольтная ЭКГ, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) – 103 уд/мин. Умеренная синусовая тахикардия (гиперсимпатикотония). Минимальная ЧСС – 67 уд/мин, максимальная ЧСС – 130 уд/мин. Ночное урежение ритма адекватное – циркадный индекс 1,27. Единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы (ЭС). Очаговые нарушения внутрижелудочковой проводимости. Тахизависимые изменения процессов реполяризации по типу инвертации зубца Т при ЧСС более 110 уд/мин.

Суточное мониторирование АД: суточный профиль АД гипотонический – среднесуточное систолическое АД – 94 мм рт. ст. (макс. – 127, мин. – 77 мм рт. ст.), среднесуточное диастолическое АД – 58 мм рт. ст. (макс. – 85, мин. – 40 мм рт. ст.).

На основании жалоб и данных вышеперечисленных инструментальных исследований районным кардиологом 17.12.2012 г. выставлен **диагноз:** Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Синусовая тахикардия. Желудочковая экстрасистолия. СН I ст.

Данный диагноз базировался на наличии одышки, тахикардии, очевидной гипертрофии ЛЖ у женщины с гипотоническим профилем АД при нормальном соотношении роста и веса (нормальный индекс массы тела). На этом этапе диагностики не выясненной осталась причина повышения СОЭ (лейкоцитарная формула не определена).

Лечение: биспролол 2,5 мг/сут, ивабрадин 5 мг/сут.

С 17.12.2012 г., когда был впервые поставлен диагноз ГКМП, пациентка находилась под наблюдением семейного врача, была проконсультирована эндокринологом и гастроэнтерологом. В карточке появились диагнозы: Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Хронический гастрит. Гастродуоденальная рефлюксная болезнь.

27.02.2015 г. (через 2 года и 3 мес) в связи со стойкой симптоматикой со стороны сердечно-сосудистой системы, частыми обращениями за помощью без эффекта от назначаемого лечения пациентка была направлена на консультацию к кардиологу в Винницкую областную клиническую больницу им. Н.И. Пирогова.

ЭхоКГ (вторая): КДР – 48 мм, КСР – 33 мм, ТЗСЛЖ – 15 мм, ТМЖП – по 13 мм, КДО – 107,5 мл, КСО – 44,1 мл, ММЛЖ – 277,3 г, ИММЛЖ – 159,1 г/см², ударный объем ЛЖ – 63,4 мл, ОТС – 0,58, ФВ – 57%, ЛП – 49 мм, ПЖ – 34 мм, ПП – 34 мм. Заключение: выраженная ГЛЖ, дилатация ЛП, диастолическая дисфункция ЛЖ 3 типа. В динамике за 2 года произошло уменьшение полости ЛЖ на фоне значительного прироста толщины его стенок, была диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу, что свидетельствовало о повышении конечно-диастолического давления (КДД), увеличилась полость ЛП, ФВ ЛЖ оставалась в норме.

Диагноз остался прежним – ГКМП без обструкции выносящего тракта ЛЖ. Лечение: биспролол 2,5 мг 2 раза в сутки, милдронат 5,0 внутривенно № 10, калия и магния аспарагинат 10 мл внутривенно № 10, мебекар 500 мг 2 раза в сутки.

18.03.2015 г. (через 3 недели) пациентка поступила в хирургическое отделение районной больницы с диагнозом «острый панкреатит». ОАК: Нб 101 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$, ЦП – 0,8, лейкоциты – $14,8 \times 10^{12}/л$, нейтрофилы сегментоядерные – 45%, палочкоядерные – 10%, эозинофилы – 17%, моноциты – 12%, лимфоциты – 15%. СОЭ 48 мм/ч. Диагноз базировался на увеличении амилазы сыворотки до 200 ЕД/л (N 28-100).

Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с определением умеренной гепатоспленомегалии, небольшого количества жидкости в брюшной полости и умеренного гидроперикарда. Через неделю (24.03.2015 г.) симптоматического лечения в хирургическом отделении в связи с резким усилением одышки пациентка переведена в кардиологическое отделение Винницкой областной клинической больницы им. Н.И. Пирогова, где после проведенного повторного обследования поставлен диагноз: Эозинофильный эндокардит Леффлера, острая фаза, атипичное течение с преимущественным поражением ПЖ. СН IIБ ст., III функционального класса (ФК). Гидроперикард. Синусовая тахикардия. Легочная гипертензия 2 ст. Вторичный нефротический синдром. Анемия 1 ст. Узловая фибромиома матки. Хронический гастродуоденит. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Реактивный панкреатит.

ОАК: лейкоциты – $12,4 \times 10^9/л$, нейтрофилы палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 41%, эозинофилы – 28%, моноциты – 12%, лимфоциты – 12%, СОЭ – 39 мм/ч. СРБ – 31, 48 мм (при N 0-5 мм). Общий анализ мочи: удельный вес – 1024 г/л, реакция кислая, белок – 2,64 г/л, лейкоциты –

4-6 в п. зр. Суточная протеинурия — 1,92 г/сут. АЛТ — 22,4 ед./л (N до 35). Остальные биохимические анализы в норме.

Ввиду полиорганного характера заболевания и его быстрого прогрессирования пациентка была обследована с целью выявления системных заболеваний. В контексте данного предположения были выполнены следующие анализы крови: титр анти-стрептолизина О (ТАСЛО) — 95,2 МЕ/л (N до 200), ревматоидный фактор — 7,5 МЕ/л (N 0-14), антинуклеарные антитела 2,3 U (позитивные при $\geq 1,1$). Учитывая наличие высокой степени воспаления (СРБ, СОЭ) и жидкости в брюшной полости, были определены онкомаркеры: онкомаркеры яичников СА-125 — 16,7 МЕ/л (N 0-35), онкомаркер рака грудной железы СА-15 — 7,7 МЕ/л (N 0-31), раковый антиген поджелудочной железы СА-19-9 — 21,3 U/мл (N до 33), **раковый эмбриональный антиген (РЭА) — 7,79 нг/мл (N 0-3).**

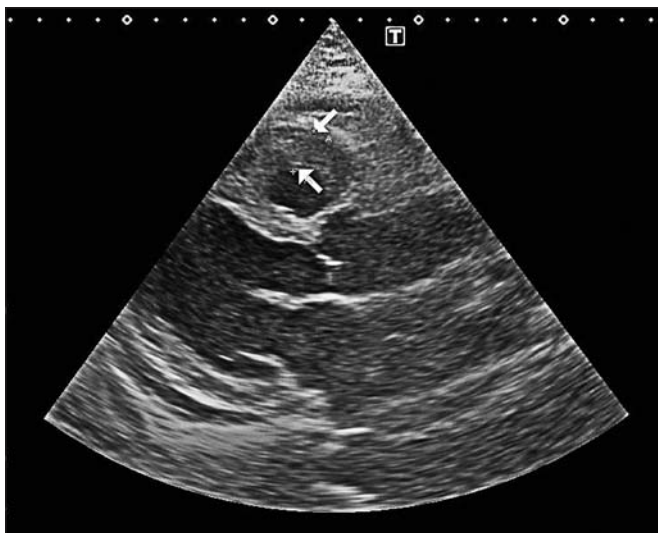


Рис. 2. Неравномерное значительное утолщение стенок ЛЖ (парастеральный доступ, позиция по длинной оси)

ЭхоКГ (третья) произведена через месяц после предыдущей одним и тем же доктором: в динамике на фоне ГЛЖ отмечено появление резко выраженной **гипертрофии ПЖ** — толщина стенок ПЖ заметно превышала толщину стенок ЛЖ и составила 15-18 мм (рис. 2), утолщение стенок ПЖ не однородное, захватывает как верхушку ПЖ, так и его срединные и базальные отделы, тромб, выступающий верхушку ПЖ (рис. 3), сократимость стенок ЛЖ сохранена — ФВ ЛЖ 58% (рис. 4), рестриктивный тип трансструкуспидального кровотока (рис. 5), ср. градиент на трехстворчатом клапане 48 мм рт. ст., умеренный гидроперикард с лоцирующейся жидкостью по всем стенкам сердца.

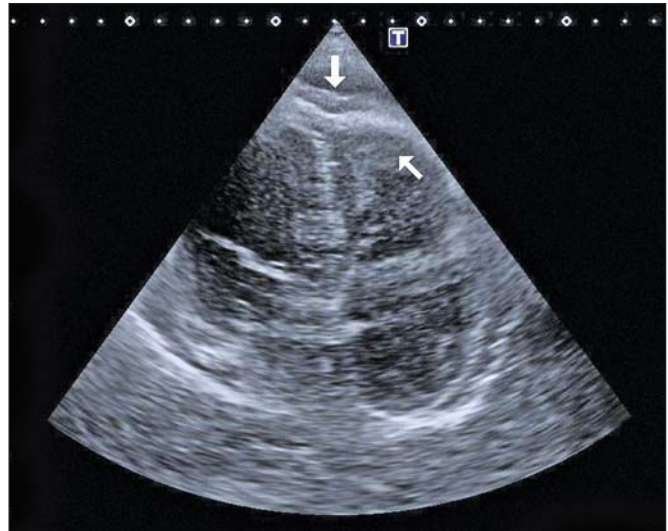


Рис. 3. Тромб у верхушки ПЖ, уплотнение между листками перикарда в области верхушки (четырёхкамерная позиция сердца)

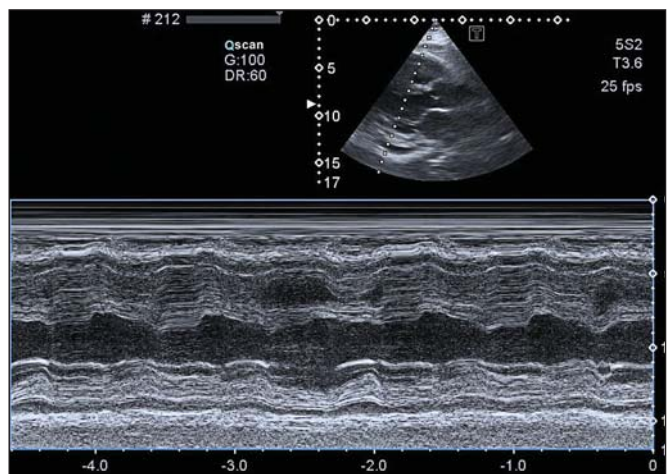


Рис. 4. Сохраненная кинетика стенок ЛЖ, гидроперикард по ЗСЛЖ (парастеральный доступ, позиция по длинной оси, М-режим)

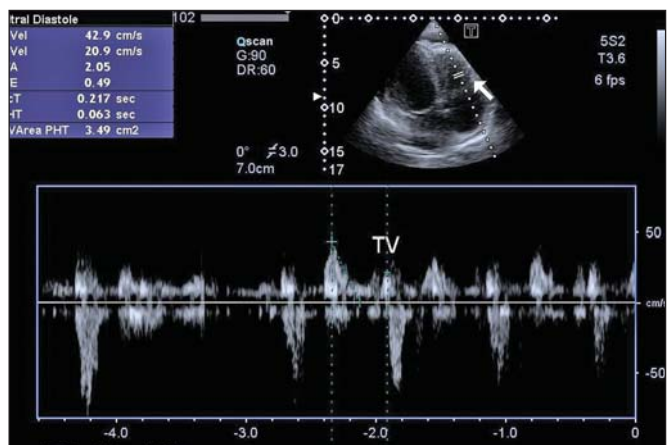


Рис. 5. Рестриктивный трансструкуспидальный кровоток (доплер)

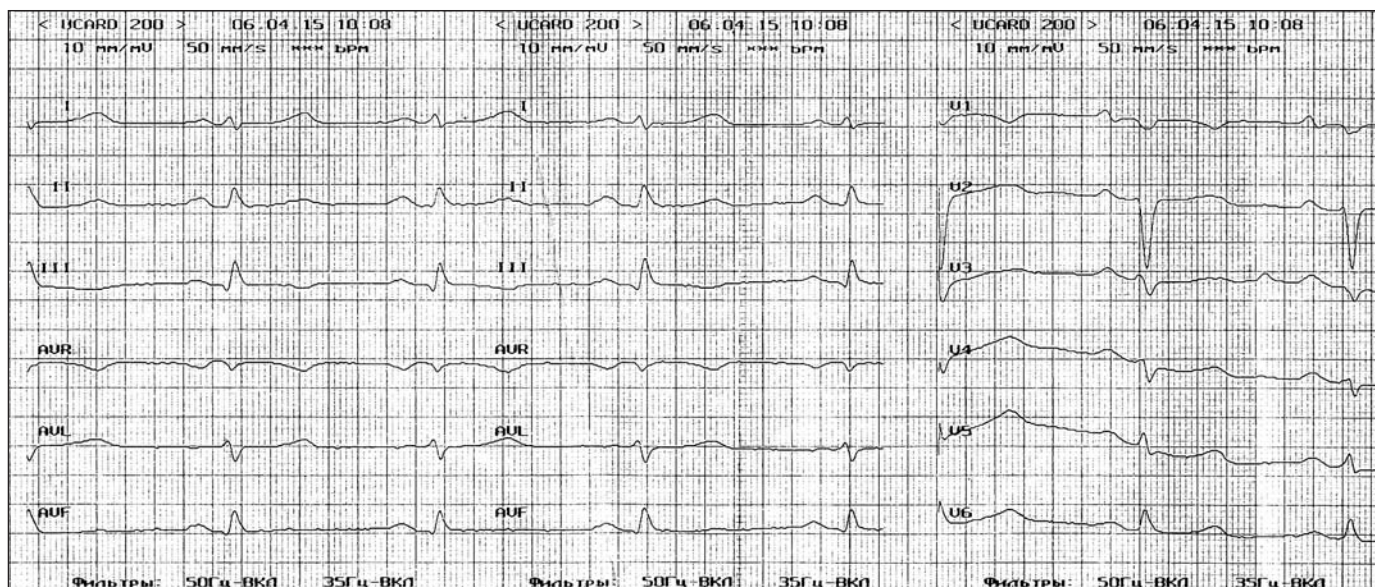


Рис. 6. Нарастание низковольтности ЭКГ в динамике (в сравнении с ЭКГ от 2012 г., рис. 1)

УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки гепатоспленомегалии, диффузные изменения в поджелудочной железе, отек стенок желчного пузыря, выпот в обеих плевральных полостях (синусы).

Лечение — метилпреднизолон 500 мг 2 раза в сутки 5 дней, далее преднизолон 30 мг/сут, иматиниб 100 мг по 4 табл./сут (400 мг), ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 100 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, силденафил 25 мг 2 раза в сутки, надропарин 0,4 мл 2 раза в сутки внутримышечно, омега-3 40 мг/сут.

Через 4 дня лечения состояние пациентки заметно улучшилось, основным признаком улучшения стало уменьшение одышки. Повторные ЭхоКГ очевидной динамики не выявили.

14.04.2015 г. пациентка была госпитализирована в Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» в отделение некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии, где был выставлен (подтвержден и уточнен) диагноз: ГЭС. Эндокардит Леффлера с поражением ЛЖ и ПЖ. Массивные пристеночные тромботические наслоения в ПЖ. Апикальный тромб ЛЖ. Мелкие тромбы в ушках обоих предсердий. Синусовая тахикардия. Единичные желудочковые ЭС. Перикардит с небольшим количеством жидкости. СН IIА ст. со сниженной сократительной функцией ЛЖ II ФК по NYHA. Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Токсокароз, висцеральная фаза.

ЭКГ, представленная на рисунке 6, демонстрирует нарастание низковольтности ЭКГ в динамике (в сравнении с ЭКГ от 2012 г., рис. 1).

ЭхоКГ: Патологические изменения миокарда ПЖ с утолщением стенок до 18 мм. Диффузный гипокинез стенок ЛЖ с дискинезом верхушки — ФВ 44%.

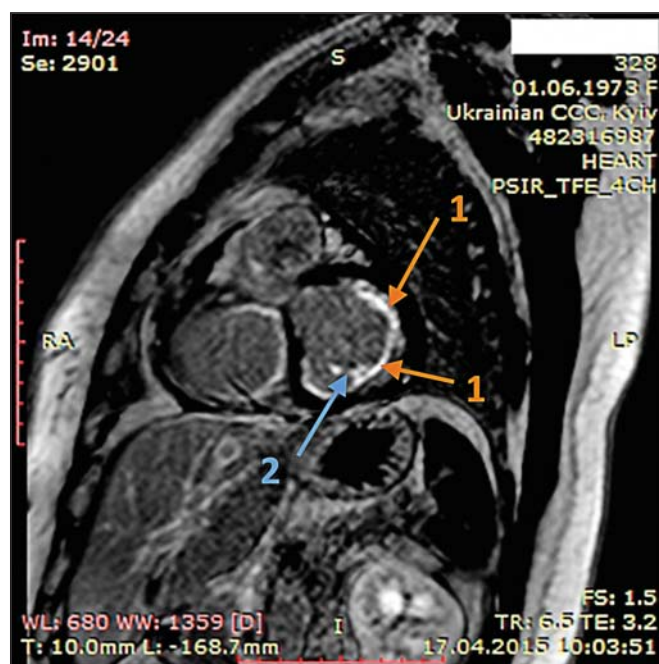


Рис. 7. Динамическая томография, боковая проекция с контрастированием эндокарда (1) и тромба ПЖ (2)

В области верхушки ПЖ — наслоения между листками перикарда. Небольшое количество жидкости в полости перикарда — по ЗСЛЖ до 5 мм. Таким образом, в динамике на ЭхоКГ наблюдалось снижение сократительной функции ЛЖ на фоне его гипертрофии и, несмотря на проведенную высокодозовую терапию гормонами, не уменьшилась гипертрофия ПЖ.

В ходе серии динамических МРТ с контрастированием (рис. 7-11) выявлены массивные пристеночные тромботические наслоения в ПЖ, апикальный тромб ЛЖ.

С учетом наличия и стойкости в динамике гиперэозинофилии у пациентки были взяты анализы крови для определения наличия антител IgG к гел-

минтам и выявлены хронический токсокароз и аскаридоз (табл. 1). Количественный анализ показал четырехкратное увеличение титра антител IgG к токсокаре (табл. 2), что было расценено как причина ГЭС. Трехкратное увеличение концентрации IgE в сыворотке крови косвенно подтвердило хроническую глистную инвазию (табл. 3).

Лечение: альбендазол 400 мг 2 раза в сутки 2 недели с недельным интервалом, торасемид 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, ивабрадин 10 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут, варфарин 3 мг/сут под контролем международного нормализованного отношения, преднизолон 20 мг/сут, иматиниб 400 мг/сут.

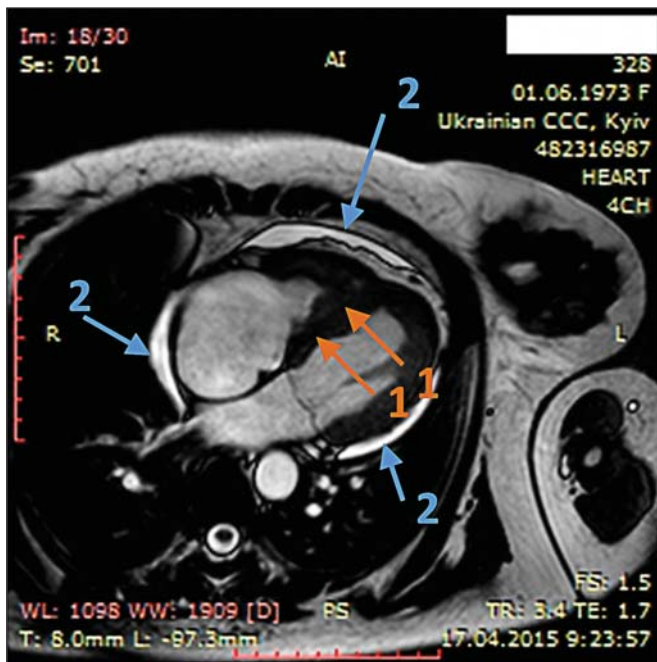


Рис. 8. Динамическая томография, поперечная проекция с контрастированием полостей и тромба в ЛЖ (1), гидроперикарда по всем стенкам (2)

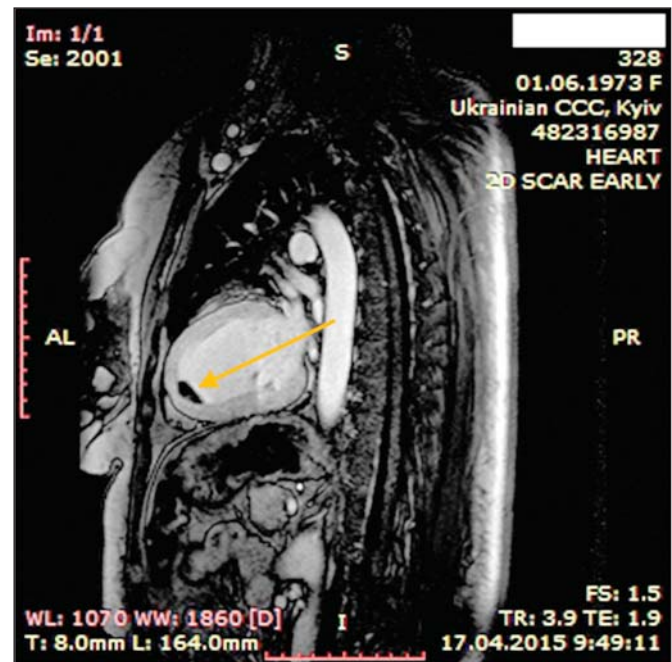


Рис. 10. Динамическая томография, боковая проекция с контрастированием полостей и стенок – апикальный тромб ЛЖ

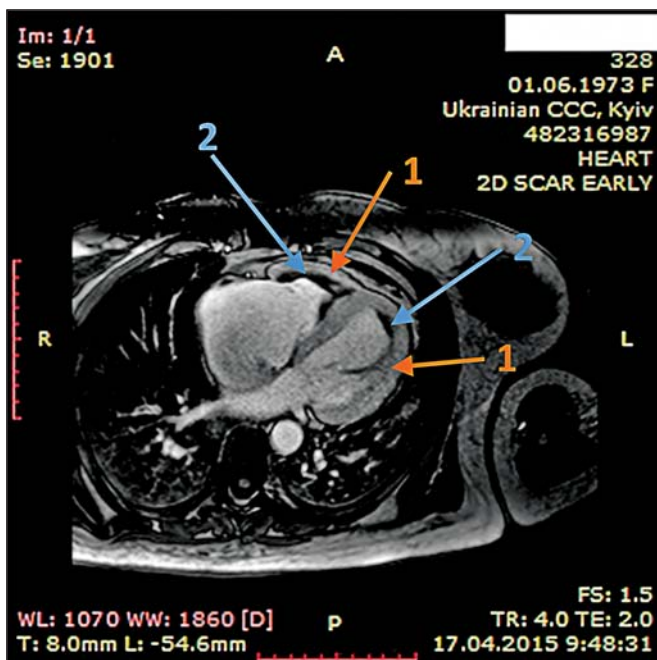


Рис. 9. Динамическая томография, поперечная проекция с контрастированными полостями и стенками – неравномерное утолщение миокарда желудочков (1) с двумя апикальными тромбами (2)

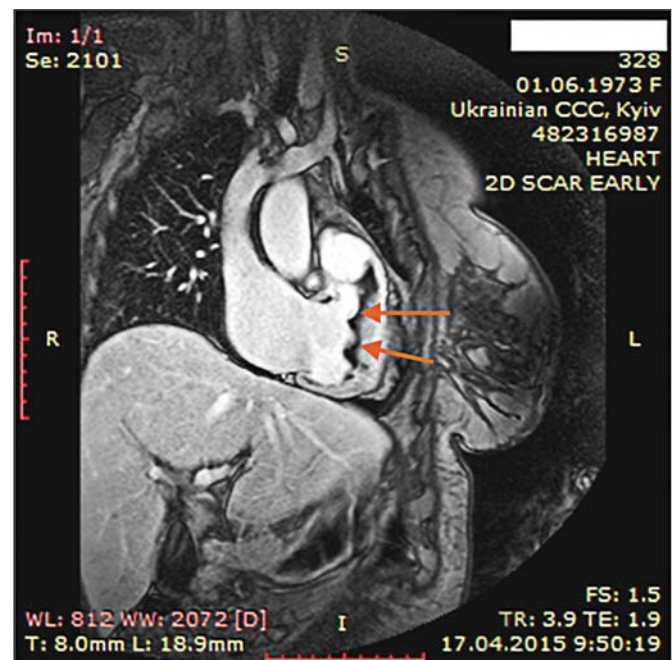


Рис. 11. Динамическая томография, косая проекция с контрастированием полостей и стенок – апикальные тромбы ЛЖ

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований на наличие хронических глистных инвазий

Показатель	Результат	Единицы	Референтный интервал
Пакет № 4.4.4 (Антитела к гельминтам)			
Toxocara canis, антитела к IgG	5,4	R	<0,85 – негативный результат 0,85-1,15 – сомнительный результат >1,15 – позитивный результат
Echinococcus granulosus, антитела IgG	0,45	R	≤0,85 – негативный результат 0,85-1,0 – сомнительный результат ≥1,0 – позитивный результат
Аскарида, антитела IgG	3,043	R	<0,85 – негативный результат 0,85-1,15 – сомнительный результат >1,15 – позитивный результат
Trichinella spiralis, антитела IgG	0,19	R	до 0,85 – негативный результат 0,85-1,0 – сомнительный результат >1,0 – позитивный результат
Opisthorchis felinus, антитела суммарные	0,07	Индекс	<0,9 – негативный результат 0,9-1,1 – сомнительный результат >1,1 – позитивный результат
Giardia (лямблии), антитела суммарные	0,09	Индекс	<0,9 – негативный результат 0,9-1,1 – сомнительный результат >1,1 – позитивный результат

Таблица 2. Результаты определения титра антител к токсокаре

Тип материала	Название показателя (метод)	Результат	Биологический референтный интервал			
			Возраст, лет		мужчины	женщины
			От	до		
Сыворотка/ Serum	Антитела IgG к токсокаре (Ab Ig Toxocara) (ELISA количественный)	1:3200	0	100		<1:800

Таблица 3. Результаты качественного исследования IgE в сыворотке крови и анализа кала на яйца и цисты глистов

Показатель	Результат	Единицы	Референтный интервал
Био/Иммунохимия			
Иммуноглобулин E (IgE, общий, сыворотка)	341,9	МО/мл	Дети: Новорожденные: до 1,5 до 1 года – до 15,0 1-5 лет – до 60,0 6-9 лет – до 90,0 10-15 лет – до 200,0 Взрослые: до 100,0
Общая клиника Анализ кала на яйца гельминтов и цисты простейших			
Вегетативные формы и цисты простейших	Не выявлены		Не выявлены
Яйца гельминтов	Не выявлены		Не выявлены
IMD Германия			
Strongyloides stercoralis, антитела IgG, метод EIA	1	MONA	до 4,0

После выписки из стационара, когда впервые были назначены глюкокортикостероиды (ГКС), состояние пациентки оставалось без очевидного улучшения. На сегодняшний день масса тела пациентки увеличилась на 10 кг, отеков ног нет, одышка при незначительной физической нагрузке. Лечение остается тем же. Последний анализ

крови выполнен 12.06.2015 г.: Hb 90 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы сегментоядерные – 55%, палочко-ядерные – 10%, эозинофилы – 7%, моноциты – 10%, лимфоциты – 17%. СОЭ – 28 мм/ч. Титр антител к токсокаре после двух курсов лечения альбендазолом – без существенных изменений.

Обсуждение

Ключевыми моментами в диагностике данного, весьма редко встречающегося заболевания были прогрессирующая СН на фоне эхокардиографических признаков быстро прогрессирующей гипертрофии миокарда обоих желудочков и гиперэозинофилия. И хотя диагноз звучит как «эндокардит Леффлера», в клинически ярком дебюте заболевания при ЭхоКГ и даже МРТ отмечается в первую очередь патология миокарда — диффузное неравномерное или локальное (в области верхушки) утолщение миокарда желудочка или реже — обоих желудочков с их рестрикцией (выраженной диастолической дисфункцией). В дальнейшем наличие тромботических наслоений в полостях и поражение клапанного эндокарда (особенно хорд) дают более четкую картину именно эндокардита. То есть заболевание имеет определенную стадийность, что было описано в литературе [13] и четко прослеживалось у нашей пациентки — сначала при наличии умеренной медленно прогрессирующей ХСН отмечалось появление ГЛЖ (вначале, скорее, эксцентрической — толщина стенок составляла 11 мм при ИМЛЖ 129 г/см²), далее в динамике наблюдалось утолщение стенок и уменьшение полости ЛЖ с нарастанием ИММЛЖ при сохраненной систолической функции. При этом в динамике увеличивались также предсердия, что подтверждало наличие рестриктивной гемодинамики. Именно наличие ГЛЖ у нормостенической пациентки с очевидной стойкой гипотонией послужило основанием для постановки диагноза ГКМП. Данная стадия заболевания длилась около 2 лет. Клинически значимая ситуация со стороны сердца развилась достаточно быстро, вероятно, на фоне возникшего эозинофильного миокардита (гипертрофии-инфильтрации) ПЖ с его выраженной диастолической дисфункцией и легочной гипертензией. Далее присоединились систолическая дисфункция ЛЖ и обильное пристеночное тромбообразование (некротический эндокардит). Эта фаза эндомиокардита совпала с системным поражением других органов — полисерозитом, анемией, гепатоспленомегалией, холециститом, панкреатитом, нефротическим синдромом, тиреоидитом. В литературе описано достаточное количество случаев, когда систолическая функция и толщина стенки остаются нормальными, особенно в начале заболевания [16, 17]. Вероятно, стадия с нормальной толщиной стенок у нашей пациентки была малосимптомной и не попала в поле зрения доктора, а систолическая функция ЛЖ длительно оставалась нормальной. Также есть данные о том, что стадия эозинофильного миокардита может

длительное время не переходить в стадию некротически-фиброзного эндокардита, и именно на этой стадии наиболее эффективно лечение [15]. Подробное описание случаев с изучением стадийности течения эндокардита Леффлера с использованием трехмерной ЭхоКГ представлено в недавно опубликованных результатах исследования MAGYAR [18].

В плане формулировки диагноза стоит отметить, что эндомиокардиальный фиброз — не совсем синоним термина «эндокардит Леффлера», хотя также относится к вторичным рестриктивным кардиомиопатиям гиперэозинофильного происхождения. Основным отличием этих двух заболеваний является то, что эндомиокардиальный фиброз встречается исключительно в Африке, болеют дети, подростки и молодые мужчины. Эндокардит Леффлера регистрируется преимущественно у мужчин европеоидной расы (соотношение мужчин и женщин 9:1) в возрасте 20-50 лет, имеет более агрессивное быстро прогрессирующее течение и гораздо хуже поддается даже симптоматическому лечению [15].

Далее необходимо было попытаться выяснить причину ГЭС. Диагноз ГЭС выставляется при наличии в течение ≥ 6 мес в ОАК эозинофилов в количестве $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [2]. К сожалению, первый анализ крови за 2012 г. был представлен без лейкоцитарной формулы, но и лейкоцитоза также не наблюдалось. Это с большой вероятностью может свидетельствовать в пользу того, что эозинофилия, скорее всего, была, но при пересчете на литр это количество было существенно меньше, чем при лейкоцитозе, отмеченном в ходе последующих анализов. При пересчете на литр у пациентки во втором приведенном анализе (2015 г.) данный показатель составил $2,26 \times 10^9/\text{л}$, в третьем — $3,38 \times 10^9/\text{л}$, что превышает диагностический уровень в 1,5-2,2 раза и подтверждает диагноз ГЭС. В литературе существует мнение о зависимости остроты заболевания и прогноза как от количества, так и от «токсичности» циркулирующих эозинофилов [8, 9, 12]. На сегодняшний день накоплено достаточно свидетельств того, что чем больше уровень эозинофилии, тем более скоротечен процесс и менее оптимистичен прогноз.

Следует отметить, что отсутствие эозинофилии в периферической крови не противоречит диагнозу эндокардита Леффлера, так как к моменту постановки диагноза ее уже может и не быть [19]. С другой стороны, эндокардит Леффлера развивается далеко не у всех людей с длительно существующей гиперэозинофилией, что на данный момент объясняется наличием генетической предрасположенности у заболевших (наличие так называемой «гибридной тирозинкиназы», FIPiLi-PDGRFA генотип) [20, 21].

Наиболее часто причинами гиперэозинофилии являются аллергические, паразитарные заболевания, новообразования (эозинофильный лейкоз), коллагенозы, васкулиты и другие аутоиммунные заболевания. Самое значимое место среди заболеваний, сопровождающихся гиперэозинофилией, занимают гельминтозы на тех стадиях, когда личинка непосредственно соприкасается с тканью органа. В настоящее время выделены формы, при которых персистирующая гиперэозинофилия наблюдается при миграционной стадии стронгилоидоза, описторхоза, филяриоза, токсокароза, эхинококкоза, шистосомоза и других гельминтозов. Ответ на инвазию гельминта развивается по типу реакции замедленного типа, сопровождается выработкой IgE, эозинофилией в местах поражения и в периферической крови, а также фиброзированием на заключительном этапе. Процесс из аллергического часто переходит в аутоиммунный. Момент перехода не очевиден, но с приобретением черт аутоиммунного воспаления этиологическое лечение имеет крайне низкую эффективность.

В случае с нашей пациенткой токсокароз выглядит наиболее вероятной причиной развития гиперэозинофилии и эндокардита Леффлера. Сложно сказать, на каком этапе находится ответ организма на гельминтоз, но длительность заболевания, полиорганность поражения, особенно полисерозит, и далеко зашедшее поражение сердца свидетельствует в пользу аутоиммунной стадии процесса. Поэтому лечение токсокароза, безусловно, необходимо, но маловероятно, что на данной стадии заболевания оно принципиально повлияет на состояние эндокарда и миокарда и определит прогноз заболевания.

Повышение более чем в 2 раза в сыворотке крови данной пациентки РЭА (единственного повышенного онкомаркера из всех определенных) не противоречит поставленному диагнозу и не свидетельствует в пользу не диагностированной онкологической патологии. Повышение данного показателя >20 нг/мл является высокодостоверным маркером колоректальной карциномы, рака легкого, грудной железы, поджелудочной железы, метастазов злокачественных опухолей в печени, костной ткани, опухолей простаты, яичников. Уровень РЭА до 10 нг/мл (у нашей пациентки – 7,79 нг/мл) наблюдается при некоторых соматических заболеваниях – панкреатите, туберкулезе, пневмонии, муковисцидозе, почечной недостаточности, при курении, а также при любых аутоиммунных заболеваниях. Вероятно, повышение РЭА в данном случае свидетельствует в пользу аутоиммунной стадии эндокардита.

Базовая терапия эндокардита Леффлера как кардиомиопатии – лечение СН, включающее применение диуретиков, а также ИАПФ или сартанов для уменьшения постнагрузки. β -Адреноблокаторы используют для контроля ЧСС, равно как и сердечные гликозиды в случае возникновения ФП. Для уменьшения риска развития системных тромбоэмболий назначают низкомолекулярные гепарины или пероральные антикоагулянты [2, 22, 23].

Лечение гиперэозинофилии является более перспективным в отношении прогноза, но далеко не у всех пациентов. В большинстве случаев ремиссии можно достичь с помощью высоких доз ГКС. Особенно эффективны ГКС на стадии эозинофильного миокардита [15]. У больных, не реагирующих на ГКС, эффективны противоопухолевые средства, в первую очередь гидроксимочевина. Они уменьшают количество эозинофилов в крови и могут улучшить прогноз [22–24]. Препараты альфа-интерферона также эффективны у некоторых больных, в том числе у тех, у кого отсутствовал эффект от лечения гидроксимочевинной [25].

Нами был использован противоопухолевый препарат, пероральный ингибитор протеинкиназы иматиниб, хорошо зарекомендовавший себя в лечении ГЭС. Данный препарат блокирует синтез эозинофилов на уровне дифференцировки стволовой клетки. Как было продемонстрировано, на фоне такой терапии количество эозинофилов нормализовалось в течение 3 мес у 9 из 11 пролеченных больных [20]. Согласно опубликованным данным лечение иматинибом способствует достаточно быстрой регрессии эозинофильной пролиферации и уменьшает фиброз эндокардита, улучшая клиническое состояние пациентов [15, 26]. В литературе описаны случаи полного восстановления структуры сердца у ребенка на фоне раннего назначения иматиниба и ГКС [27].

Таким образом, эндокардит Леффлера – хотя и редко встречающееся, но хорошо описанное в литературе заболевание эндокарда и миокарда гиперэозинофильного генеза с гемодинамикой рестриктивной кардиомиопатии. На сегодняшний день зарегистрировано достаточное количество случаев диагностики и лечения данного заболевания преимущественно ГКС и противоопухолевыми препаратами. Не решенными остаются вопросы ранней диагностики эндокардита Леффлера до стадии некротического эндокардита и тромбообразования, так как любое лечение на этих стадиях носит симптоматический характер и малоэффективно. Не изученными остаются ряд вопросов

касательно отдельных звеньев патогенеза как ГЭС, так и эндокардита Леффлера, а также долгосрочных перспектив применения препаратов для лечения ГЭС, особенно у лиц молодого и среднего возраста.

Литература

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, No 2. — P. 270-276.
2. Зайков С.В., Богомолов А.Е. Гиперэозинофильный синдром: до сих пор terra incognita? // *Здоровье Украины*. — 2014. — № 9. — С. 49-52.
3. Oakley C.M., Olsen G.J. Eosinophilia and heart disease. *Br Heart J.* 1977 Mar. 39(3): 233-7.
4. Kim C.H., Vlietstra R.E., Edwards W.D. et al. Steroid-responsive eosinophilic myocarditis: diagnosis by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1984 May 15. 53(10): 1472-3.
5. Isaka N., Araki S., Shibata M. et al. Reversal of coronary artery occlusions in allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Am Heart J.* 1994 Sep. 128(3): 609-13.
6. Olsen E.G., Spry C.J. Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985 Jan-Feb. 27(4): 241-54.
7. Herzog C.A., Snover D.C., Staley N.A. Acute necrotising eosinophilic myocarditis. *Br Heart J.* 1984 Sep. 52(3): 343-8.
8. Tai P.C., Ackerman S.J., Spry C.J. et al. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet.* 1987 Mar 21. 1(8534): 643-7.
9. Spry C.J., Tai P.C., Davies J. The cardiotoxicity of eosinophils. *Postgrad Med J.* 1983 Mar. 59(689): 147-53.
10. Slungaard A., Vercellotti G.M., Tran T. et al. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J Clin Invest.* 1993 Apr. 91(4): 1721-30.
11. Cunningham K., Davies R.A., Catching J., Veinot J.P. Pathologic quiz case: a young woman with eosinophilia and heart failure. Primary hypereosinophilic syndrome with loeffler endocarditis. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Jan. 129(1): e29-30.
12. Olsen E.G., Spry C.J. Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985 Jan-Feb. 27(4): 241-54.
13. Langwieser N. et al. Confirmation of diagnosis and graduation of inflammatory activity of Loeffler endocarditis by hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging *European Heart Journal* 2014 Volume 35, Issue 36, P. 2496-2496.
14. Tareq Ibrahim, Fabian Blanke, Johannes Huss-Marp et al. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the detection and characterization of Loeffler endocarditis in patients with hypereosinophilic syndrome // *International Journal of Cardiology* November 17, 2011 Volume 153, Issue 1, P. 105-108.
15. Otto M. Hess, William McKenna and Heinz-Peter Schultheiss in *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Myocardial Disease. Second edition* SBN: 9780199566990 Published online August 2009.
16. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996 Mar 1. 93(5): 841-2.
17. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011 Aug. 86(8): 677-88.
18. Nemes A., Kalapos A., Domsik P., Marton I., Borbenyi Z., Forster T. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Loeffler endocarditis: case report from the MAGYAR-Path Study // *Herz.* — 2014. — N 39(6). — P. 722-4.
19. Priglinger U., Drach J., Ullrich R. et al. Idiopathic eosinophilic endomyocarditis in the absence of peripheral eosinophilia. *Leuk Lymphoma.* 2002 Jan. 43(1): 215-8.
20. Cools J., DeAngelo D.J., Gotlib J. et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27. 348(13): 1201-14.
21. Vandenberghe P., Wlodarska I., Michaux L. et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia.* 2004 Apr. 18(4): 734-42.
22. Weller P.F., Bubley G.J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994 May 15. 83(10): 2759-79.
23. Parrillo J.E. Heart disease and the eosinophil. *N Engl J Med.* 1990 Nov 29. 323(22): 1560-1
24. Arnold M., McGuire L., Lee J.C. Loeffler's fibroplastic endocarditis. *Pathology.* 1988 Jan. 20(1): 79-82.
25. Butterfield J.H., Gleich G.J. Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1. 121(9): 648-53.
26. Rotoli B., Catalano L., Galderisi M. et al. Rapid reversion of Loeffler's endocarditis by imatinib in early stage clonal hypereosinophilic syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2004 Dec. 45(12): 2503-7.
27. Keivanidou A., Giannopoulos A., Papageorgiou T., Hatzipantelis E., Pana Z., Athanasiadou F. Loeffler endocarditis in a pediatric patient // *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 May; 31(4): 375-9. ■

При застосуванні Ксарелто® (ривароксабан) порівняно з варфарином:

15%

Нижчий відносний ризик
серцево-судинних подій^{a,1}

50%

Нижчий відносний ризик
фатальних кровотеч^{**1}

15 мг

Єдиний НОАК з проспективно дослідженим дозуванням
для хворих з порушенням функції нирок¹⁻²

Приймати по 1 таблетці Ксарелто® 1 раз на добу під час вживання їжі:  для пацієнтів з кліренсом
креатиніна на 50 мл/хв та вище  для пацієнтів з кліренсом креатиніна 49-15 мл/хв^b

КСАРЕЛТО®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «Байер». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидивуючого ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» стосовно пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату; клінічно значуща активна кровотеча; ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагновані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньочерепний кроволив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньочеребральні судинні аномалії; одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім випадків переходу з або на терапію ривароксабаном (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій; захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пью); діти віком до 18 років; період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті частота від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$ – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), тахікардія, очні крововиливи (включаючи крововиливи у кон'юнктиву), шлунково-кишкова кровотеча (включаючи кровотечу з ясен і ректальну кровотечу), біль у животі та шлунково-кишковому тракті, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, гарячка,

периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втому, астенію), постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секрети з рани, підвищення рівня трансаміназ, біль у кінцівках, запаморочення, головний біль, уrogenітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), носова кровотеча, кровохаркання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи, артеріальна гіпотензія, гематома. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дата останнього перегляду інструкції** – 12.11.2013. **Відпускається за рецептом.**

* – інформація про лікарський засіб. ** – загальна частота кровотеч була зівставною в обох групах. а – інсульт, системна емболія, інфаркт міокарду, серцево-судинна смерть. б – у пацієнтів із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв застосовувати з обережністю. НОАК – новітній пероральний антикоагулянт. 1. ROCK AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011, published on Aug. 2. 2012. focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation" J. Camm, et al., European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747.

Інформація про лікарський засіб. Інформація призначена для публікації в спеціалізованих виданнях з медичної тематики для лікарів терапевтів, кардіологів та хірургів.

Перший таблетований прямий інгібітор фактора Ха

 **Ксарелто®**
РИВАРОКСАБАН

Антикоагулянтна терапія та профілактика тромбозів

Возможности эхокардиографии в диагностике аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко, О.Е. Базыка

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКМП) — заболевание мышцы сердца, характеризующееся частичным или полным прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка (ПЖ) и ассоциированными аритмиями, возникающими из ПЖ. Заболевание возникает вследствие генетического дефекта десмосом и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Классические проявления заболевания (правожелудочковые аритмии) отмечаются между вторым и четвертым десятилетием жизни, у около 80% пациентов заболевание впервые проявляется синкопой или внезапной сердечной смертью, симптомы обычно связаны с физическими нагрузками. Носители мутации могут оставаться бессимптомными всю жизнь [1].

Со времени первого описания в 1982 г. считается, что локальные нарушения при АКМП локализуются в диафрагмальной, верхушечной и инфундибулярной областях — так называемом «треугольнике дисплазии» [2]. Первые диагностические критерии АКМП были опубликованы в 1994 г., однако они не были специфическими, в значительной степени зависели от качественных параметров, что часто приводило к ложноположительной диагностике, и были нечувствительны к обнаружению болезни на ранних стадиях [3]. В 2010 г. диагностические критерии были пересмотрены и дополнены, что позволило улучшить их специфичность путем включения количественных параметров для диагноза АКМП, а также повысить чувствительность диагностики у лиц с высокой вероятностью унаследованной/генетической болезни [4]. Диагноз АКМП основывается на комбинации больших и малых критериев — необходимо наличие двух больших или одного большого и двух малых или четырех малых критериев.

Визуализационные подходы, используемые сегодня для диагностики АКМП, включают эхокардиографию (ЭхоКГ), сердечно-сосудистую магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ангиографию ПЖ. С помощью ЭхоКГ возможно определение глобальных или региональных нарушений функции либо структурных нарушений, среди которых к большим критериям относятся регионарная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ и один из следующих: конечно-диастолический размер выносящего тракта ПЖ по длинной оси ≥ 32 мм (скорректированный к площади поверхности тела (индекс) ≥ 19 мм/м²) или конечнодиастолический размер выносящего тракта ПЖ по короткой оси ≥ 36 мм (индекс выносящего тракта ≥ 21 мм/м²), или фракционное изменение площади ПЖ $\leq 33\%$.

Точный диагноз при МРТ подтверждается дилатацией полости ПЖ, аномалией сокращения стенки ПЖ, наличием фестончатой или выпуклой свободной стенки ПЖ, а также выявлением миокардиального жира [5].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка 42 лет, проживающая в Сумской области, была направлена в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с жалобами на прогрессирующую одышку при небольшой физической нагрузке, подъеме на один этаж, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. с диагнозом «метаболическая кардиомиопатия на фоне аутоиммунного тиреоидита». Месяц назад по месту жительства в ходе ЭхоКГ-исследования впервые обнаружены снижение фракции выброса (ФВ) до 40%, небольшая дилатация ПЖ. Из семейного анамнеза известно, что родной брат пациентки внезапно умер в возрасте 22 лет.

При обследовании на ЭКГ определялась фибрилляция предсердий (ФП) с частотой 65-90 уд/мин,

неполная блокада правой ножки пучка Гиса, единичная желудочковая экстрасистолия. Проконсультирована эндокринологом, диагностированы аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз в стадии декомпенсации.

При проведении ЭхоКГ обнаружено увеличение размера ПЖ: индекс площади в диастолу $18,3 \text{ см}^2/\text{м}^2$ (норма до $11,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$), продольный размер ПЖ $8,6 \text{ см}$ (норма $\leq 8,3 \text{ см}$), поперечный размер ПЖ в базальном отделе $4,5 \text{ см}$ (норма $\leq 4,1 \text{ см}$), диаметр выносящего тракта ПЖ по длинной оси $4,2 \text{ см}$ (норма $\leq 3 \text{ см}$), индекс выносящего тракта ПЖ $21,3 \text{ мм}/\text{м}^2$, стенка ПЖ в верхушечном отделе истончена до $1,8\text{--}2,5 \text{ мм}$ (рис. 1). Обнаружены зоны дискинезии и аневризмы в верхушечном и среднем отделе свободной стенки ПЖ в четырехкамерной



Рис. 1. 2D режим, четырехкамерная позиция сердца: диастола. Стрелка – истончение стенки ПЖ до $2,5 \text{ мм}$

позиции (рис. 2). Выявлены значительные нарушения

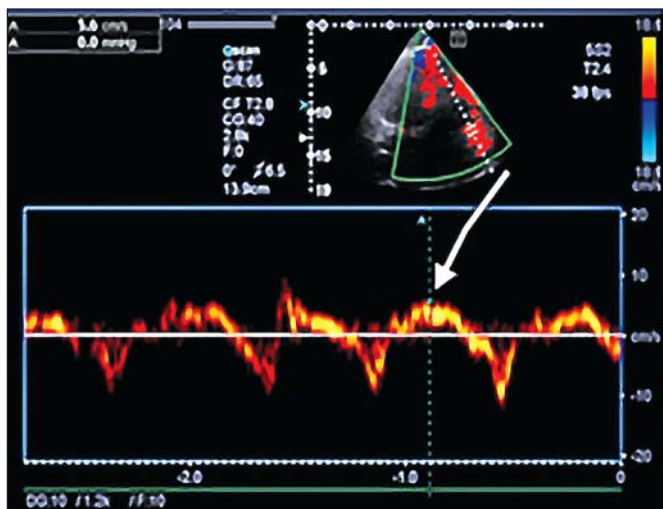


Рис. 3. 2D режим, четырехкамерная позиция сердца: режим тканевой доплерографии. Снижение систолической скорости смещения кольца трехстворчатого клапана ($5,6 \text{ см/с}$)

систолической функции ПЖ: фракционное изменение площади ПЖ 22% , систолическая скорость движения кольца трехстворчатого клапана $5,6 \text{ см/с}$ (рис. 3). В области верхушки ПЖ отмечена повышенная трабекулярность.

Левый желудочек (ЛЖ) не увеличен (конечно-диастолический объем – КДО 116 мл) с легким снижением глобальной систолической функции (ФВ ЛЖ 43%) (рис. 4). Отмечены нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипокинез межжелудочковой перегородки в средней и базальной части). Определялась концентрическая гипертрофия ЛЖ с толщиной стенок $11\text{--}12 \text{ мм}$, индекс массы миокарда ЛЖ составлял $133 \text{ г}/\text{м}^2$. Отмечена дилатация левого (площадь 24 см^2) и правого (площадь 26 см^2) предсердий. Значимых нарушений клапанного аппарата сердца

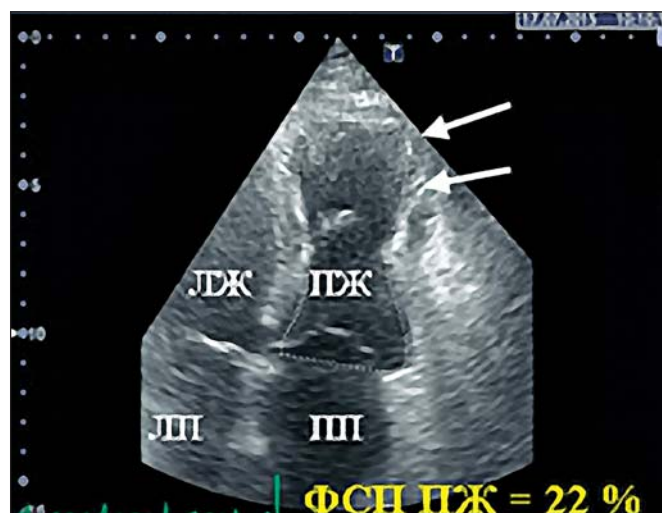


Рис. 2. 2D режим, четырехкамерная позиция сердца: систола. Стрелки указывают на аневризмы ПЖ в верхушечном и среднем отделе

ФСН ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка.

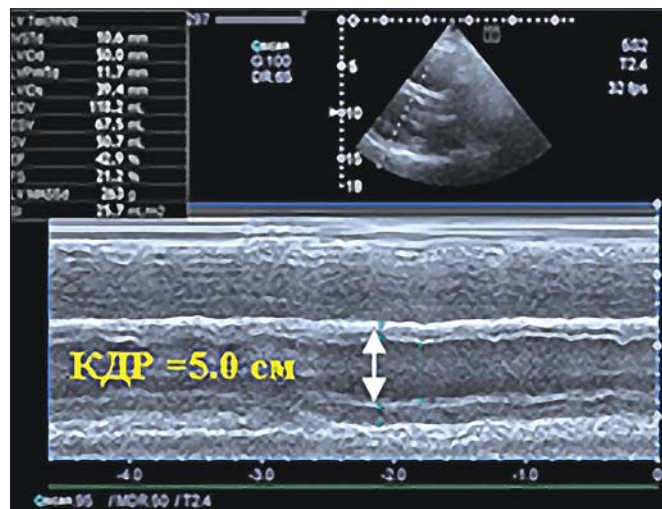


Рис. 4. М-режим, парастеральный доступ. ЛЖ не дилатирован (КДО 118 мл), легкое снижение систолической функции (ФВ ЛЖ 43%)

не выявлено (физиологический обратный ток на митральном клапане, легкая регургитация трикуспидального клапана). ЭхоКГ-признаки врожденных пороков сердца не обнаружены. Систолическое давление в легочной артерии не увеличено — 25 мм рт. ст.

При проведении кардио-МРТ отмечен глобальный гипокинез стенок ПЖ и локальный акинез по передней стенке средней трети и верхушки ПЖ. ПЖ увеличен в размерах, стенка неравномерна с несколько закругленными контурами в виде аневризматических выпячиваний и локальными утончениями до 1-2 мм на высоте выпячиваний и на верхушке. Признаки значительного увеличения размера ПЖ и его структурные изменения — истончение стенок, изменение их контура по типу аневризм, гетерогенный сигнал от миокарда и повышенная трабекулярность — соответствовали АКМП.

Исследования демонстрируют, что поражение ПЖ при АКМП может проявляться как регионарными нарушениями кинеза его стенки, так и глобальной дисфункцией ПЖ. Вовлечение ЛЖ отмечается в 50-67% случаев и обычно возникает на более поздней стадии заболевания, что приводит к бивентрикулярной недостаточности. Прогрессирование и клиническая картина АКМП зависят от двух факторов: анатомической распространенности поражения, определяющей функцию сердца, и электрической нестабильности миокарда, что может привести к внезапной смерти в результате фатальных аритмий.

Возможности ЭхоКГ в оценке ПЖ существенно ограничены из-за его сложной геометрии; вследствие

невысокой распространенности АКМП визуализационные центры имеют недостаточный опыт диагностики этой патологии. В данном клиническом случае трудности диагностики АКМП обусловлены отсутствием типичных проявлений АКМП и наличием сопутствующей патологии — гипертонической болезни и аутоиммунного тиреоидита, что, вероятно, внесло вклад в ремоделирование ЛЖ и возникновение ФП, что не является характерным для АКМП.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность диагностики АКМП с помощью визуализационных методов, используя модифицированные критерии диагностики заболевания. Точный диагноз АКМП установлен по двум большим эхокардиографическим критериям: индекс выносящего тракта ПЖ 21,3 мм/м² и фракционное изменение площади ПЖ 22%. Большим критерием также является преждевременная внезапная смерть (в возрасте моложе 35 лет) вследствие подозрения на АКМП у родственников первой линии.

Литература

1. Rigato I., Baucce B., Rampazzo A. et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013, 6: 533-42.
2. Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G. et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982, 65: 384-398.
3. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994, 71: 215-8.
4. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force criteria // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121 (13). — P. 1533-1541.
5. Лутай М.И., Федькин С.В., Голикова И.П. и др. Отложение жировой ткани в миокарде в норме и при патологии. Клинический случай липоматозной гипертрофии правого желудочка // *УКЖ*. — 2015. — № 3. — С. 84-93. ■

Преимущества новых оральных антикоагулянтов в профилактике инсульта при неклапанной ФП в реальной клинической практике

Н.К. Свиридова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма, риску развития которого подвержен каждый четвертый взрослый, а неклапанная ФП в 5 раз увеличивает риск развития инсульта. Кардиогенная эмболия является причиной более 40% ишемических инсультов, большая часть из которых развивается на фоне неклапанной ФП и повышает риск фатального исхода в 2 раза. Поэтому очевидной является необходимость использования эффективной и своевременной антикоагуляции, которая позволила бы не только предотвратить риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, но и обеспечить приемлемую безопасность в отношении интракраниальных геморагий.

Сегодня антикоагулянтная терапия остается основным методом первичной и вторичной профилактики эмболических событий у пациентов с ФП. В рекомендациях по ведению пациентов с ФП и повышенным риском инсульта (шкала CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) обосновывается эффективность антикоагулянтов: антагонистов витамина К (АВК) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (Camm et al., 2012; January et al. 2014). По данным нескольких исследований, еще в 2007 г. было доказано, что АВК обеспечивают снижение риска тромботических событий на 64% по сравнению с плацебо (Hart et al., 2007), а НОАК в свою очередь оказались как минимум такими же эффективными, как варфарин, в III фазе клинических исследований (Ruff et al., 2009). Однако применение варфарина после курса гепаринотерапии имело существенные ограничения для профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки не только в связи с необходимостью титрования дозы, мониторинга, удлинения сроков

госпитализации и т.д., но и ввиду наличия риска внутричерепных кровотечений.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов у большинства пациентов при выборе между АВК и НОАК следует отдавать предпочтение последним, что обусловлено достоверными клиническими преимуществами этих препаратов (Camm et al., 2012). При сопоставлении результатов крупных клинических исследований эта группа препаратов признана альтернативной терапевтической стратегией при неклапанной ФП и была утверждена для применения в рутинной практике благодаря преимуществам как по эффективности, так и по безопасности. Достоверно была доказана низкая частота развития больших кровотечений при значительном снижении частоты внутричерепных кровоизлияний на фоне назначения НОАК по сравнению с АВК (F. Michalsky et al., 2015).

По данным международного регистра GARFIELD AF, к 2015 г. количество назначений НОАК во всем мире значительно увеличилось, а самыми применяемыми НОАК являются ингибиторы фактора Ха: на долю этих препаратов в настоящее время приходится до 18% назначений среди всех антикоагулянтов. Причем самым назначаемым НОАК стал высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан, поскольку уже более 12 млн пациентов в мире был назначен этот препарат для профилактики тромбоэмболических событий. Ривароксабан среди всех НОАК изучен в наибольшем количестве исследований не только в отношении эффективности, но и в плане безопасности использования в клинической практике, особенно среди пациентов с высоким риском тромботических событий.

Частота развития больших кровотечений при назначении ривароксабана

Наиболее распространенным и неблагоприятным событием при назначении антикоагулянтной терапии являются кровотечения. В исследовании ROCKET-AF частота больших кровотечений у пациентов с неклапанной ФП, получавших ривароксабан, составила 3,6 случая на 100 пациенто-лет. Согласно обзору I.M. Ogilvie и соавт. (2011), в который вошли 30 исследований частоты ишемического инсульта и 32 исследования частоты кровотечений, применение НОАК не приводит к повышению риска развития больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной терапией или отсутствием терапии у пациентов с ФП. Более того, новое поколение подходов к контролю коагуляции (самотестирование с автоматизированным онлайн-менеджментом) способно значительно повысить безопасность использования оральных антикоагулянтов.

Для оценки безопасности ривароксабана в клинической практике в США было инициировано крупное ретроспективное постмаркетинговое исследование, общая длительность которого составит 5 лет. Протокол исследования, а также метод фиксации больших кровотечений были рассмотрены и утверждены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Его предварительные данные основаны на результатах наблюдения с 1 января 2013 г. по 31 марта 2014 г., в которое были включены только пациенты с подтвержденной неклапанной ФП. Популяцию исследования составили 10 млн человек, которые являются пациентами системы здравоохранения Министерства обороны США. Около 21% данной популяции составили пациенты в возрасте старше 65 лет. Важно отметить, что база данных Министерства обороны США постоянно обновляется и содержит административные, фармакологические, лабораторные и клинические данные. Причем интеграция данных о пациентах, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении, обеспечивает надежное отслеживание эпизодов развития больших кровотечений.

Пациенты с диагнозом неклапанной ФП были отобраны по критериям МКБ-9. В исследование включались все пациенты с неклапанной ФП, независимо от приема ривароксабана, при условии, что патология была выявлена до или во время приема препарата. Время воздействия ривароксабана определялось с момента инициации терапии до ее прекращения. Эпизоды больших кровотечений включались в исследование в том случае, если происходили во время воздействия препарата и в течение 7 дней после прекращения терапии. Для анализа частоты

больших кровотечений использовался алгоритм Каннингхэма, который используется для определения развития тяжелых геморрагических событий (A. Cunningham et al., 2011). В качестве тяжелых геморрагических событий рассматривались желудочно-кишечные кровотечения, геморрагические инсульты и другие внутричерепные кровоизлияния, урогенитальные кровотечения и кровотечения в других областях. Собраны также дополнительные данные по летальным исходам, хирургическим вмешательствам и случаям переливания крови. Несмотря на то что алгоритм Каннингхэма универсален и хорошо проработан, определение «большое кровотечение» в нем не полностью совпадает с таковым в исследовании ROCKET-AF. Такое несовпадение связано с тем, что алгоритм применяется ретроспективно, рассчитывается по информации системы электронных медицинских карт. Кроме того, при расчете частоты геморрагических событий не учитывались вторичные эпизоды больших кровотечений у пациентов с множественными кровотечениями.

Под наблюдением находились 24 467 пациентов с неклапанной ФП, которые получали ривароксабан; длительность наблюдения — 455 дней (медиана). Результаты наблюдения показали, что наиболее частыми были желудочно-кишечные (88,5% [423 из 478]) и внутричерепные (7,5% [36 из 478]) кровотечения. Уровень смертности от больших кровотечений составил 2,9% (14 из 478), что составило 0,08 летального кровотечения на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал 0,05-0,14). У 7 пациентов наблюдалось внутричерепное кровоизлияние с внутримозговым кровотечением, у 1 — субдуральное кровоизлияние, у 1 — внутричерепное кровоизлияние, у 2 — кровь в кале, у 3 — неуточненные желудочно-кишечные кровотечения. Средний возраст на момент летального исхода составил 82,4 года. Среднее время от госпитализации по поводу геморрагического события до летального исхода составило 3,9 дня. Частота больших кровотечений составила 2,86 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ 2,61-3,13). Пациенты, у которых наблюдались эпизоды больших кровотечений, были более пожилого возраста, а также достоверно чаще имели коморбидные состояния. Результаты этого анализа соответствуют данным регистрационных клинических исследований ривароксабана, например ROCKET-AF (S. Tamayo et al., 2014).

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений, которые обусловлены его ретроспективным дизайном, а также использованием информации из электронных медицинских карт. Его результаты следует интерпретировать с осторожностью

и нельзя напрямую сравнивать с результатами рандомизированных клинических испытаний. Тем не менее большое значение имеет тот факт, что риск больших кровотечений в большом обсервационном исследовании достоверно меньше такового в исследовании ROCKET-AF.

Риск желудочно-кишечных кровотечений при назначении ривароксабана

Одно из наиболее крупных исследований безопасности антикоагулянтов в реальной практике проведено Н.У. Chang и соавт. Целью данной научной работы было определение безопасности ривароксабана и дабигатрана по сравнению с варфарином относительно риска желудочно-кишечных кровотечений. Для отбора пациентов использовалась крупная база данных США с 1 октября 2010 г. по 31 марта 2012 г. Среди 46 163 пациентов, которых включили в исследование, около 85,8% получали варфарин. Ривароксабан и дабигатран принимали 3,6 и 10,6% пациентов соответственно. Средний возраст пациентов в группе дабигатрана, ривароксабана и варфарина составил 62,0, 57,6 и 57,4 года соответственно. В целом уровень коморбидности в группе ривароксабана и дабигатрана был значительно ниже, чем у пациентов, получавших варфарин. Количество случаев желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана составило 122, а в группе ривароксабана — только 4. Частота желудочно-кишечных кровотечений была наиболее высокой в группе дабигатрана и наиболее низкой среди пациентов, получавших ривароксабан (дабигатран, ривароксабан, варфарин: 9,01; 3,41; 7,02 на 100 пациенто-лет соответственно) (рис. 1).

Таким образом, результаты данного исследования не показали статистически значимых отличий в риске развития желудочно-кишечных кровотечений при назначении ривароксабана и варфарина (Н.У. Chang et al., 2015). Эти данные соответствуют результатам недавних исследований применения ривароксабана в клинической практике, в которых не было выявлено достоверных отличий в риске развития желудочно-кишечных кровотечений между ривароксабаном и варфарином у пациентов с неклапанной ФП при численно меньшем уровне внутричерепных кровоизлияний (Bengtson et al., 2014).

Дрезденский регистр оральных антикоагулянтов

По данным Дрезденского регистра оральных антикоагулянтов, в клинической практике пациенты часто прекращают терапию АВК. Более того, 40-50% пациентов, которым показана профилактика инсульта при ФП, даже не начинают терапию АВК в связи

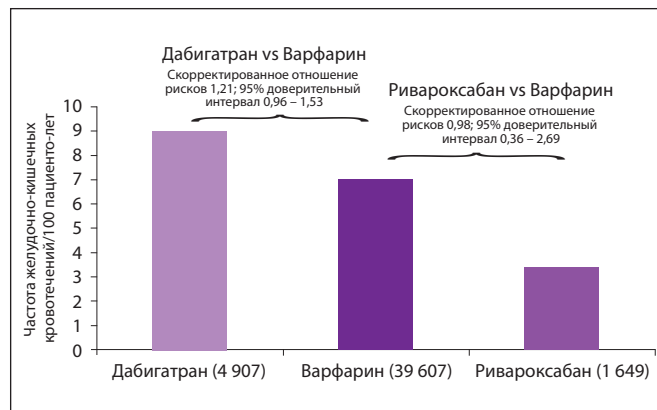


Рис. 1. Популяционное ретроспективное когортное исследование страховой базы данных США. Низкая частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения ривароксабана

с опасениями по поводу развития осложнений. В то же время переключение пациента с АВК на НОАК не представляет трудностей и является безопасным. НОАК так же эффективны в профилактике инсульта у пациентов с ФП, как и варфарин, и обладают приемлемым профилем безопасности с низким уровнем осложнений. Кроме того, кровотечения при назначении НОАК обычно хорошо контролируются и имеют лучший исход, чем кровотечения при назначении АВК. Предоперационное использование НОАК также характеризуется низким уровнем развития осложнений (J. Beyer-Westendorf, 2015).

Кроме того, по данным Дрезденского регистра оральных антикоагулянтов, частота инсультов, транзиторных ишемических атак и системной эмболии при назначении ривароксабана составила всего 1,5 случая на 100 пациенто-лет, а частота больших кровотечений — 3,5 случая на 100 пациенто-лет. Таким образом, данные по эффективности и безопасности ривароксабана, полученные из Дрезденского регистра, сопоставимы с таковыми в исследовании ROCKET-AF.

Новый прорыв в эффективной профилактике инсульта при неклапанной ФП: анализ международного проспективного неинтервенционного исследования XANTUS (2015 г.).

В сентябре текущего года были опубликованы данные первого большого проспективного когортного исследования ривароксабана в реальной клинической практике (J. Camm et al., 2015). В исследование последовательно включались пациенты с неклапанной ФП, которым был назначен ривароксабан. Наблюдение за ними осуществлялось каждые 3 мес в течение 1 года или по крайней мере 30 дней после прекращения приема ривароксабана. Регистрировались все неблагоприятные события

(в том числе кровотечения, тромбоэмболические осложнения, смерть). Были включены 6784 пациента в 311 центрах Европы, Израиля и Канады. Средний возраст пациентов — 71,5 года (диапазон 19-99), 41% составляли женщины, 9,4% имели серьезную или умеренную почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Средняя продолжительность лечения составила 329 дней.

В фазе III исследования ROCKET-AF пациенты имели средний балл по CHADS₂ 3,5 (55% популяции, включенной в это исследование, имели инсульт или транзиторную ишемическую атаку, или системную эмболию в анамнезе), больные в исследовании XANTUS имели более низкий риск инсульта со средним баллом CHADS₂ 2,0, а по шкале CHA₂DS₂-VASc — 3,4 (19,0% имели инсульт или транзиторную ишемическую атаку, или системную эмболию в анамнезе). Таким образом, базовый риск пациентов в XANTUS соответствовал таковому в исследованиях других НОАК, таких как RELY и ARISTOTLE, в которых средний балл по CHADS₂ составлял 2,1, а доля пациентов с перенесенным инсультом — 20,0 и 19,4% соответственно. Поэтому не удивительно, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана в клинической практике выглядит более благоприятным, чем в регистрационном исследовании, в то время как другие НОАК в реальной жизни демонстрируют результаты, сходные с данными базовых исследований (рис. 2, 3).

Частота инсульта согласно данным исследования XANTUS была низкой: 0,7% в год в период приема препарата (против 1,7 события на 100 пациенто-лет в ROCKET-AF). У 128 пациентов были зарегистрированы кровотечения (2,1 случая на 100 пациенто-лет), что было ниже, чем в ROCKET-AF (3,6 случая на 100 пациенто-лет) и сопоставимо с частотой, наблюдавшейся в крупной американской базе электронных

медицинских записей (27 467 пациентов), — 2,9 случая на 100 пациенто-лет (хотя в последнем исследовании используется другое определение кровотечения). Приверженность к приему ривароксабана в XANTUS составила 80% в течение года, что выше, чем в последнем исследовании в США, но соответствует результатам других наблюдений в клинической практике, таких как Дрезденский регистр, в котором частота досрочного прерывания терапии составила 15% в первый год.

Таким образом, в исследовании XANTUS показана низкая частота развития осложнений терапии ривароксабаном: у 96,1% (6522) пациентов за время терапии не наблюдался ни инсульт или системная эмболия, ни массивное кровотечение, ни смерть. Простой и удобный прием 1 раз в сутки обеспечил высокий уровень комплайенса — 80% пациентов принимали ривароксабан более года. По данным опросника, заполнявшегося в ходе исследования, более 75% пациентов были довольны лечением ривароксабаном.

Постоянный контроль МНО не обеспечивает надежную защиту от больших кровотечений, обусловленных приемом АВК

Суммарно по данным исследований ROCKET AF и XANTUS, эффективность и безопасность Ксарелто доказана у пациентов со всем спектром баллов по шкале CHADS₂. Учитывая профиль безопасности и эффективность ривароксабана, а также отсутствие трудностей в переходе на НОАК, актуальным становится вопрос о том, какие факторы могут помешать переходу пациента с АВК на НОАК в клинической практике. По данным F. Michalsky и соавт. (2015), прекращение терапии АВК в основном обусловлено такими причинами, как нестабильное международное нормализованное отношение — МНО (25%), кровотечения (25%) и сложности при заборе крови (11,4%).

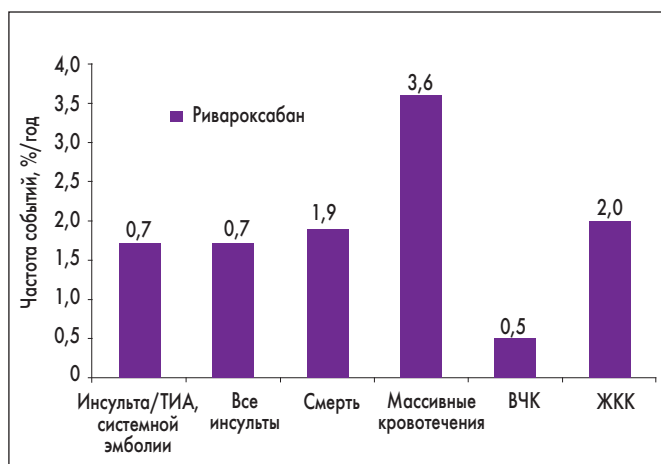


Рис. 2. ROCKET-AF: Частота основных исходов

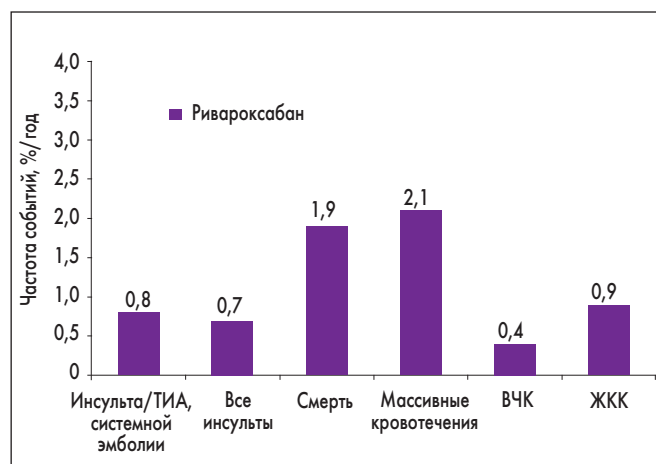


Рис. 3. XANTUS: Частота основных исходов

У пациентов, продолжавших получать АВК, были выявлены следующие причины непереключения на НОАК: стабильное МНО (89,3%), стоимость лечения (6,3%), противопоказания к назначению НОАК (2,6%), отказ больного от терапии НОАК (0,9%) и другие (0,9%). Уровень прекращения терапии АВК в крупных популяциях пациентов составил 30% в первые 12 мес и 40% в первые 24 мес. Кроме того, по данным Hylek и соавт., среди причин прекращения терапии АВК преобладали опасения по поводу безопасности этих препаратов, особенно у пациентов с показателем шкалы CHADS₂ $\geq 3,0$.

Пациенты с ФП, которых отбирали для продолжения терапии АВК (вместо переключения на НОАК), исходно имели редкие эпизоды развития инсульта, а также более низкий показатель риска кровотечений по шкале HAS-BLED по сравнению с пациентами, которых переводили на НОАК. Несмотря на то что для продолжения терапии АВК отбирали пациентов с хорошим контролем МНО и низким риском кровотечений, частота больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) у них составила 4,15 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ 2,60-6,29) при уровне смертности 16,3% (общая смертность на 90-й день после большого кровотечения). **Таким образом, адекватный контроль МНО не обеспечивал достаточную защиту от больших кровотечений, обусловленных приемом АВК (F. Michalsky et al., 2015).** Эти данные позволяют заключить, что даже при хорошем контроле МНО, который дает возможность продолжать терапию АВК, пациентов целесообразно переключать на прием НОАК.

Анализ данных, полученных в регистре ORBIT-AF (n=3749), практически развеял «миф о пациенте со стабильным МНО». Во-первых, было показано, что только 1 из 4 пациентов на фоне приема АВК имеет стабильные показатели МНО в течение 6 мес. Затем, после обработки информации о контроле МНО в течение 6 мес, была отобрана группа пациентов, у которых за этот период МНО $\geq 80\%$ времени находилось в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0. Оказалось, что из них в течение 12 мес 92% имели ≥ 1 МНО вне терапевтического диапазона (2,0-3,0), а у каждого третьего пациента с хорошим контролем МНО в анамнезе регистрировались показатели МНО вне диапазона 1,5-4,0. Таким образом, прошлые наблюдения стабильного МНО не предсказывают стабильность МНО в будущем (Pokorney et al., 2015).

Важно отметить, что защита пациента с ФП зависит не только от эффективности и безопасности

антикоагулянта, но также от комплаенса пациента и достаточно длительного сохранения терапии.

Вопрос приверженности необходимо обсуждать с пациентом в первую очередь с позиции достижения желаемой эффективности терапии. Только при хорошем комплаенсе есть возможность говорить о высокой эффективности препаратов в реальной практике, сопоставимой с таковой, полученной в клинических испытаниях.

В исследовании Laliberte и соавт. (2014) было показано, что в течение 6 мес уровень сохранения терапии у пациентов, получавших ривароксабан, составил 81,5%, что было значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими варфарин (68,3%). Для ривароксабана также был характерен наиболее высокий уровень приверженности к терапии в клинической практике по сравнению с другими НОАК. Так, согласно данным, представленным в 2015 г. на конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), у пациентов с высокой приверженностью к ривароксабану и дабигатрану приверженность к первому ($>80\%$) была значительно выше, чем к последнему. Столь высокая приверженность к ривароксабану в реальной практике достигается в том числе и за счет режима приема 1 раз в сутки.

Выводы

НОАК продолжают укреплять свои позиции в антикоагулянтной терапии пациентов с неклапанной ФП и повышенным риском развития инсульта. Ривароксабан как самый назначаемый НОАК к 2015 г. имеет наибольший опыт применения в клинической практике среди других представителей данной группы препаратов. Профили безопасности и эффективности ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП соответствуют или даже превосходят таковые в основных клинических исследованиях.

Для пациентов с неклапанной ФП и высоким риском развития инсульта (CHADS₂ ≥ 2) переход с АВК на ривароксабан является наиболее предпочтительной терапевтической стратегией.

Терапия АВК может быть продолжена только у пациентов с хорошим контролем МНО, однако даже для этой группы пациентов представляется целесообразным переключение на НОАК, поскольку назначение АВК приводит к более высокому риску развития кровотечений и внутричерепных кровоизлияний независимо от контроля МНО. Таким образом, даже тем пациентам, которые могут продолжать получать АВК, целесообразно рекомендовать терапию ривароксабаном, принимая во внимание низкий риск нежелательных явлений на фоне его приема в реальной клинической практике. ■

Профессор Василий Парменович Образцов

Василий Парменович Образцов родился в декабре 1849 г. в семье священника из г. Грязцова Вологодской губернии. Учился сначала в церковной школе, а затем в Вологодской семинарии. Материальное положение родителей Образцова было очень тяжелым, семья часто голодала. Тем не менее жажда знаний заставила юношу отправиться в Петербург и поступить в Медико-хирургическую академию. Почти всю дорогу до Петербурга, ради экономии денег, он преодолел пешком. В студенческие годы Василий Парменович испытывал значительные материальные затруднения. Небольшие средства ему удавалось зарабатывать пением в церковном хоре.

В Медико-хирургической академии Образцов с большим увлечением слушал лекции С.П. Боткина. Академик Н.Д. Стражеско писал, что В.П. Образцов не только прослушал лекции Боткина, но и воплощал его идеи в своей дальнейшей работе. Будучи студентом, увлекался идеями и таких авторов, как Дарвин, Гегель, Ламарк.

В 1875 г., после окончания Медико-хирургической академии Образцов получил предложение остаться на одной из теоретических или клинических кафедр. Однако из-за тяжелого материального положения он был вынужден отказаться, уехав работать земским врачом в г. Великий Устюг Вологодской губернии. В 1877 г. добровольно поступает в армию и два с половиной года служит полковым врачом, принимая участие в русско-турецкой войне в Румынии и на Балканах.

После завершения войны Образцов уехал работать в Германию. Возвратившись в Петербург, продолжил свою работу в Медико-хирургической академии у профессора гистологии Зворыкина. На этой кафедре Образцов подготовил и защитил докторскую диссертацию на тему «К морфологии



образования крови в костном мозге у млекопитающих». Диссертация получила «особенно лестный отзыв» и имела большое значение для развития медицинской науки. Так, описание Образцовым в диссертационной работе полихроматофильных и зернистых «красных кровяных шариков» было сделано раньше, чем аналогичное открытие в работе Эрлиха. Оригинальными были толко-

вания о гематобластах как переходных формах «между бледными красномозговыми клетками и красными кровяными шариками».

После успешной защиты диссертации Образцов уже считался крупным ученым и получил возможность продолжить работу в Медико-хирургической академии. Однако материальные трудности в очередной раз не позволили ему остаться в Петербурге: ученому пришлось переехать в Киев, с которым и была связана вся дальнейшая его жизнь.

В первые годы пребывания в Киеве Образцов работал в городском военном госпитале ординатором, а затем заведующим терапевтическим отделением. В Киевском военном госпитале в те годы было очень много проблем с обслуживанием пациентов, оказанием медицинской помощи. Молодой ординатор Образцов неоднократно указывал главному врачу госпиталя на эти недостатки и требовал улучшения качества медицинского обслуживания пациентов. Начальству удалось добиться перевода «беспокойного врача» в другое медицинское учреждение, и Образцову предложили переехать в Минский военный госпиталь. Однако он не захотел уезжать из университетского города и был вынужден подать в отставку. Образцов продолжил работу в частной медицинской практике, и его популярность среди населения Киева начала быстро возрастать.

В 1887 г. уже известного и уважаемого врача В.П. Образцова избрали по конкурсу на должность заведующего терапевтическим отделением в Киевской Александровской больнице (ныне Центральная городская клиническая больница). Тогда это отделение располагалось в двух неотапливаемых деревянных бараках. На собственные деньги, заработанные в частной практике, Образцов укомплектовал научную лабораторию. Слава о Василии Образцове как чрезвычайно грамотном и внимательном враче быстро распространялась по Украине. В 1891 г. Образцов был утвержден приват-доцентом, а с 1893 г. — профессором частной патологии и терапии Киевского университета. С 1904 по 1918 г. Образцов руководил факультетской терапевтической клиникой медицинского факультета Киевского университета.

Несмотря на тяжелое материальное положение в семье, Образцов сумел получить высшее образование, блестяще защитить докторскую диссертацию и стать крупным специалистом, создателем одной из лучших клинических школ. Так, Василий Парменович основал учение о методической пальпации органов брюшной полости. Он доказал важность и необходимость познаний о формах, расположении, топографической анатомии каждого органа не только на основании секционного материала, но и на живом человеке. Образцов требовал обязательного умения определять положение, формы, свойства каждого доступного органа брюшной полости. Таким образом, он поставил и разрешил вопрос об изучении анатомии живого человека.

До работ Образцова пальпация какого-либо органа брюшной полости уже означала, что этот орган патологически изменен. Кроме того, понимание топографии брюшной полости живого человека составлялось исключительно на основании данных, получаемых во время вскрытия. Впервые в мире на основании глубокой, методической, скользящей пальпации В.П. Образцов доказал возможность определять отдельные органы брюшной полости у совершенно здорового человека.

Французский ученый Гленар одновременно с Образцовым начали изучать диагностические возможности пальпации органов брюшной полости. Однако Гленар прощупывал только патологически измененные органы, утверждая, что при отсутствии таких изменений органы вообще не прощупываются. Образцов, определяя пальпаторным методом отрезки толстого кишечника, желудок, нижний край печени и пр., учил врачей знать нормальные размеры, границы отдельных органов и определять патологические изменения в них.

Образцов стал заниматься пальпацией органов брюшной полости под влиянием своего учителя С.П. Боткина, впервые практикуя исследование брюшной полости в стоячем положении. Как и его выдающийся учитель, ученый обязательно проводил исследование брюшной полости не только лежа, но и стоя.

Боткин, проводя пальпацию брюшной полости в стоячем и лежащем положении, доказал, что подвижная почка встречается относительно часто. Кроме того, он определил подвижную селезенку и печень. Достижение Образцова состоит в том, что он продолжил и углубил методику Боткина, впервые доказав возможность прощупывания отдельных неизменных органов брюшной полости у здорового человека.

Образцов также разработал оригинальный метод определения границ желудка по «шуму плеска от удара». Этот метод впервые позволил определить измененный по объему желудок, что было недостижимо для самых сложных диагностических методик того времени. Разработав методику пальпации органов брюшной полости при неизменном их состоянии, Образцов описал с ее помощью ряд диагностических и прогностических признаков патологии этих органов.

В 1890 г. Образцов впервые доказал, что при брюшном тифе можно прощупать терминальный отдел ileum, «урчащий, чувствительный, нередко меняющий свою плотность и неровный на ощупь». А одновременное прощупывание при этом мезентериальных желез он описал как плохой прогностический признак, часто сопровождающийся в ближайшие дни после его обнаружения перфорацией в области ileum. Эти прогностически неблагоприятные признаки имели большое значение для развития диагностических подходов при патологиях брюшной полости. Кроме того, в своей работе «К общей симптоматологии энтеритов и колитов» Образцов описал подробную клиническую картину этих заболеваний и предложил их дифференциальную диагностику. Образцов также впервые прижизненно диагностировал грыжу Трейца, и одним из первых описал аппендицит и его формы.

Образцов был талантливым диагностом, и о нем говорили, что если бы он больше ничего не сделал, кроме разработки метода глубокой пальпации, то лишь благодаря этому вошел бы в историю медицины. Однако до подтверждения эффективности методы диагностики Образцова вызвали скептические выступления в медицинском сообществе. В то время считалось, что прощупать желудок или кишечник невозможно, несмотря на то, что диагноз, установленный

Образцовым, почти всегда подтверждался при операции или разрезе. Когда же был внедрен рентгенографический метод, который прижизненно подтверждал данные пальпации, метод Образцова был введен в общую клиническую практику.

Тем не менее в историю медицины Василий Образцов вошел не только как талантливый гастроэнтеролог, но и как диагност болезней сердца. Вместе со своим учеником Н.Д. Стражеско ученый впервые диагностировал инфаркт миокарда и тромбоз коронарных артерий. Эти медицинские открытия начали новую эру в кардиологии.

Примечательны также научные работы Образцова, посвященные изучению такого аускультативного феномена, как ритм галопа, представляющий собой патологический трехчленный ритм, состоящий из ослабленного I тона, II тона и патологического дополнительного тона (III или IV), который выслушивается при значительном снижении тонуса сердечной мышцы, возникающего вследствие воспалительных, дистрофических и склеротических изменений (миокардит, инфаркт миокарда, аневризма сердца, хронический нефрит в терминальной стадии, сердечная недостаточность и другие тяжелые поражения миокарда). Выслушивание III патологического тона имеет огромное диагностическое значение как признак поражения миокарда и выраженной дисфункции левого желудочка. Таким образом, ритм галопа свидетельствует о тяжелом поражении сердечной мышцы. Образцов характеризовал этот ритм как «крик сердца о помощи». Значение этого направления научной деятельности сложно переоценить, поскольку в дальнейшем ритм галопа стал рассматриваться как характерное аускультативное проявление тяжелой сердечной недостаточности. Делом всей жизни Василия Образцова была медицина, которую выдающийся врач называл «наукой, которая требует высокого искусства». Однако у него была и другая страсть: он любил прекрасный пол и сам очень нравился женщинам. Одним из ярких событий в жизни Образцова стала его любовь к княжне Варваре Чегодаевой, жене профессора Киевского университета, выдающегося патофизиолога Владимира Линдемана. Чувства, вспыхнувшие между Чегодаевой и Образцовым, привели к тому, что Линдeman вызвал Образцова на дуэль. Таким образом, жизнь двух крупнейших ученых того времени оказалась под угрозой. К счастью, и Линдeman, и Образцов остались живы. Исполнявшие роль секундантов коллеги-профессора, по-видимому, прибегли к различным хитростям, чтобы свести к минимуму вероятность гибели одного из дуэлянтов. Тем не менее факт проведения дуэли,

как и ее причины, получили большую общественную огласку. В дальнейшем семья Линдмана распалась, а княжна Чегодаева вышла замуж за Василия Образцова. Со своей первой женой Александрой Гушиной Василий Парменович развелся. К тому времени его дочь от первого брака Наталья уже вышла замуж за будущего выдающегося кардиолога Николая Стражеско.

В 1915 г. была напечатана книга Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», ставшая чрезвычайно популярной и переиздававшаяся несколько раз. К сожалению, часть научного наследия великого ученого была утеряна. Так, ряд известных работ, доложенных на Пироговских съездах или заседаниях Киевского физико-математического общества, не удалось восстановить. Такие работы Образцова, как «О болезни Васильева-Вейля» (9-й Пироговский съезд) и «О перепончатых колитах» (Киевское общество врачей), так и остались неопубликованными в полном объеме. Не сохранились, к сожалению, и иллюстрации морфологической структуры элементов крови и костного мозга, содержащиеся в диссертации автора.

В 1914 г. Образцов с рядом других авторов начал работать над составлением «Русской частной патологии и терапии», но преждевременная смерть оборвала этот труд Василия Парменовича. В его архивах сохранились только рукописи некоторых глав этого руководства. В 1924 г., уже после смерти ученого, Н.Д. Стражеско совместно с другими сотрудниками В.П. Образцова дополнил и отредактировал сохранившиеся части рукописи и выпустил их в свет в виде книги «Болезни желудка, кишок и брюшины». Второе собрание избранных трудов В.П. Образцова было опубликовано в 1950 г.

Василий Парменович Образцов умер в 1920 г., оставив после себя большое научное наследие. Учениками Образцова были такие выдающиеся ученые, как Н.Д. Стражеско, М.М. Губергриц, Ф.А. Удинцов, В.Н. Иванов. В.П. Образцов вошел в историю мировой науки как один из основоположников современной внутренней медицины. Его вклад огромен во всех областях клинических знаний, начиная от классических исследований, посвященных физической диагностике заболеваний брюшной полости, и заканчивая прижизненной диагностикой тромбоза коронарных артерий. Профессор В.П. Образцов шел своим самобытным путем, создавая совершенно новые главы внутренней патологии.

Подготовил Игорь Кравченко ■

Календар подій

23-25 вересня 2015 р., м. Київ, Україна
21-й Національний конгрес кардіологів України
Інформація: www.strazhesko.org.ua

26-29 вересня 2015 р., м. Вашингтон, США
19-й щорічний форум Американського товариства
із серцевої недостатності
Інформація: www.hfsa.org

26-28 жовтня 2015 р., м. Балтимор, США
IV Міжнародна конференція з трансляційної медицини
Інформація: www.translationalmedicine.conferenceseries.com

7-11 листопада 2015 р., м. Орlando, США
Щорічна наукова сесія
Американської асоціації серця (АНА 2015)
Інформація: my.americanheart.org

2-5 грудня 2015 р., м. Севілья, Іспанія
Щорічний з'їзд Європейської асоціації ехокардіографії
(ЄвроЕХО-2015)
Інформація: www.escardio.org

«Серцева недостатність», № 2, 2015 р.



«Серцева недостатність», № 2, 2015 р.

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

нетіазидний діуретик

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів
із артеріальною гіпертензією
й кардіальними, ренальними
та гепатогенними набряками*



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. Склад: діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10. **Клінічні характеристики.** Показання. Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. Протипоказання. Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Cole's hepatitis*); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. Спосіб застосування та дози. Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчокам'яній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. Інші: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомagneзіємія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомagneзіємія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. Р.л. МОЗ України № UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. Термін придатності. 5 років. Умови зберігання. Зберігати при температурі +25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для препарату.

* Інструкція для медичного застосування препарату.



Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua



Довіра препаратам KRKA — це довіра європейським інноваціям та високій якості

амприл®

раміпріл

амприл® HL

раміпріл і гідрохлортіазид

амприл® HD

раміпріл і гідрохлортіазид



Амприл® — ефективність, підтверджена дослідженнями

Склад: раміпріл; 1 таблетка містить 1,25 мг, або 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ. Раміпріл. Код АТХ C09A A05. **Показання.** Лікування, в тому числі у складі комплексної терапії: артеріальної гіпертензії; застійної серцевої недостатності; хворих з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності в перші кілька днів після інфаркту міокарда, діабетичної або недиабетичної нефропатії. Зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту і серцево-судинної смертності у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, в тому числі з ішемічною хворобою серця (незалежно від наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда), інсульту, захворюванням периферичних артерій. **Побічні реакції.** **Порушення з боку серцево-судинної системи.** Тахікардія, периферичні набряки, припливи крові до обличчя, відчуття серцебиття, порушення ортостатичної регуляції, стенокардія, серцеві аритмії, тяжка артеріальна гіпотензія, ішемія міокарда або головного мозку, інфаркт міокарда, короткочасний ішемічний напад, ішемічний інсульт, загострення порушень кровообігу, спричинених стенозом судин, прискорення або посилення проявів феномену Рейно. **Порушення з боку нервової системи.** Головний біль, порушення рівноваги, слабкість, сонливість, запаморочення або уповільнення реакції, стомлюваність, нервова збудливість, депресія, пригнічений настрій, тремор, неспокій, розлади сну, сплутаність свідомості, відчуття тривоги, неприємність, парестезії. **Порушення з боку органа зору.** Порушення зору. **Порушення з боку органа слуху.** Дзвін у вухах, розлади слуху. **Порушення з боку сечовидільної системи.** Підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові (ймовірність зростає при додатковому застосуванні діуретиків), погіршення функції нирок, підвищення концентрації калію у сироватці крові, зниження рівня натрію, а також посилення вже існуючої проїнурії (незважаючи на те, що інгібітори АПФ зазвичай протеїнурию знижують) або збільшення кількості сечі (у зв'язку з поліпшенням серцевої діяльності). **Порушення з боку дихальної системи.** Сухий (непродуктивний) лоскотливий кашель (кашель часто погіршується вночі й під час відпочинку (наприклад, у положенні лежачи), та частіше трапляється у жінок і в осіб, які не палють), закладеність носа, синусит, бронхіт, бронхоспазм і диспное. **Порушення з боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини.** Ангіоневротичний набряк (ангіоневротичний набряк, спричинений інгібіторами АПФ, частіше виникає у хворих негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас), тяжкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції, висипання, свербіж, кропив'янка, макулопапулярні висипання, пухирчатка, загострення псоріазу, псоріазоморфна, пемфігоїдна чи лихеноїдна екзантема та енантема, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, алопеція, оніхолізіс або фоточутливість. Імовірність виникнення і тяжкості анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах при інгібуванні АПФ збільшується. Вважається, що такий ефект може спостерігатися і щодо інших алергенів. **Порушення з боку травного тракту та гепатобіліарної системи.** Нудота, підвищення сироваткових рівнів ферментів печінки та/або білірубину, холестатична жовтяниця, сухість у роті, глосит, запальні реакції у ротовій порожнині і травному тракті, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, біль у шлунку (включаючи біль, подібний до того, що виникає при гастриті), розлади травлення, диспепсія, запор, діарея, блювання і підвищення ферментів підшлункової залози, панкреатит, uszkodження печінки (включаючи гостру печінкову недостатність), гепатит, кишкова непрохідність. **Порушення з боку крові та лімфатичної системи.** Зменшення кількості червоних кров'яних тілець і гемоглобіну, кількості білих кров'яних тілець і тромбоцитів, агранулоцитоз, лейкоцитопенія і пригнічення кісткового мозку. Можливі ознаки агранулоцитозу - гарячка, збільшення лімфатичних вузлів і запалення глотки. Ознаками тенденції до кровотечі через тромбоцитопенію можуть бути петехії, а також пурпура або кровотеча з ясен, яку важко зупинити. Гематологічні реакції на дію інгібіторів АПФ частіше виникають у пацієнтів з порушеною функцією нирок і у тих, хто має супутнє колагенове захворювання (наприклад, червоний вовчак або склеродермію), або у тих, хто застосовує інші препарати, які можуть спричинити зміни у складі крові. **Фармакологічні властивості.** Раміпріл — це потужний інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) тривалої дії. У пацієнтів з гіпертензією гіпотензивна і гемодинамічна дія зумовлена розширенням судин і зниженням загального периферичного опору судин, в результаті чого поступово знижується артеріальний тиск. Протягом тривалого лікування відбувається зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Раміпріл також ефективний препарат для лікування застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності після гострого інфаркту міокарда він зменшує ризик раптової смерті, а також загальної смерті і потребу в проведенні ревазуляризації. У хворих на цукровий діабет, а також у інших пацієнтів раміпріл значно знижує ймовірність мікроальбумінурії і ризик розвитку нефропатії. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

P. n.: № UA/4903/01/01 від 16.09.2011; № UA/4903/01/02 від 16.09.2011; № UA/4903/01/03 від 16.09.2011; № UA/4903/01/04 від 16.09.2011; № UA/4903/02/01 від 06.08.2007; № UA/4903/02/02 від 06.08.2007.

1. Korenova O YU et al. Clinico-Economical Efficacy of Angiotensine Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. Kardiologiya (Кардиология) 2008; 6: 51–4. 2. Sokolova LA, Jeremenko JJ, Jegorova JA. The possibilities of using ACE inhibitors—ramipril in the prophylaxis of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, complicated with left ventricular hypertrophy. Serdce: jurnal dlja praktikujuschih vrachej (Сердце: журнал для практикующих врачей) 2009; 8 (6): 338–42. 3. Majanska SD, Kukumadzan NV, Majer SV. Comparative evaluation of nephroprotective effect of ramipril in men and women with arterial hypertension and ischemic heart disease. Problemi zhenskovo zdorovja (Проблеми женского здоровья) 2008; 3 (2): 68–73.

За детальною інформацією звертайтеся:
ТОВ «KRKA УКРАЇНА» 01015, Україна, м. Київ,
вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: ukraine@krka.biz



60 років