

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Ендотеліальна дисфункція при ХСН

ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Івабрадин у реальній практиці: дослідження INTENSIFY

Інноваційні нефармакологічні підходи до лікування СН



№ 1 ♦ Квітень ♦ 2015

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН

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. Марсєв (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»
Свідоцтво про реєстрацію серія КВ
№ 15649-4121Р 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 15.04.2015 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

Клініко-прогностична роль ендотеліальної дисфункції та поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази при хронічній серцевій недостатності
Л.Г. Воронков, І.Д. Мазур, Н.Г. Горovenko, І.А. Шкурat

5

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

Неінвазивная кардиовизуализация при хронической систолической сердечной недостаточности: Доклад Европейской ассоциации специалистов по кардиовизуализирующим методам исследования (EACVI)
A. Gimelli, P. Lancellotti, L. Badano

14

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

Клініко-фармакодинамічні ефекти внутрішньовенної діуретичної терапії торасемідом та фуросемідом у пацієнтів з декомпенсованою ХСН
Л.Г. Воронков, Г.Є. Дудник, А.В. Ляшенко, Л.П. Паращенко, Н.А. Ткач

25

Ивабрадин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уменьшение симптомов и улучшение качества жизни в реальной клинической практике

C. Zugck, P. Martinka, G. Stockl

28

Эффективность дабигаатрана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и симптоматической сердечной недостаточностью: субанализ исследования RE-LY

J. Ferreira, M.D. Ezekowitz, S.J. Connolly et al.

40

Метаболические подходы в лечении хронической сердечной недостаточности

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло

46

ОГЛЯД

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клиническая дилемма
М. Komajda, C. Lam

54

НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

67

КЛІНІЧНІ ІННОВАЦІЇ

Почечная денервация и сердечная недостаточность
М. Voohm, S. Ewen, I. Kindermann et al.

70

Клінічні інновації

75

ПОДІЇ

Совет экспертов: пути улучшения прогноза и снижения частоты госпитализаций у больных высокого кардиоваскулярного риска
А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, В.И. Целуйко, Л.Г. Воронков, М.Н. Долженко

79

КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Карведилол: особая молекула, особые возможности

85

ОСОБИСТОСТІ

Профессор Виллем Эйнтховен

89

КАЛЕНДАР ПОДІЙ

98

Клініко-прогностична роль ендотеліальної дисфункції та поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков, І.Д. Мазур, Н.Г. Горовенко, І.А. Шкурат

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Ендотелій – орган внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, контролює транспортування розчинених речовин у клітини судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів, підтримує баланс місцевих процесів гемостазу [1, 2]. Зазначені функції ендотелію реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих (оксид азоту – NO, простагліцилін, ендотеліальний фактор гіперполяризації) та вазоконстрикторних/протромбогенних (ендотелін-1, тромбоксан A_2 , простагландин H_2 , ангіотензинперетворювальний фермент – АПФ та утворюваний за його допомогою ангіотензин II – АІІ).

Оксид азоту – найпотужніший серед зазначених вазодилаторів, є молекулою малого розміру, яка являє собою високореактивний радикал завдяки наявності на зовнішній орбіті непарного електрона. Висока ліпофільність NO зумовлює його вільне проникнення через клітинні мембрани. NO синтезується з амінокислоти L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази, які названі відповідно до тих типів клітин, де вони були вперше знайдені – nNOS (нейрональна, NOS-1), mNOS (макрофагальна, або індукційна, NOS-2) та eNOS (ендотеліальна, NOS-3) [3]. Ці ферменти гомологічні лише на 50-60% за своїм амінокислотним складом і кодуються різними генами. Ендотеліальна та нейрональна ізоформи NOS належать до конститутивного різновиду ферменту, індукційна NO-синтаза з'являється в клітинах після індукції її бактеріальними ендотоксинами, ліпополісахаридами, цитокінами, такими як інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин (TNF) та ін. [4]. Конститутивні форми активуються таким чином: Ca^{2+} під впливом певних стимулів входить у клітину,

у цитозолі зв'язується в єдиний комплекс із кальмодуліном. Комплекс кальцій-кальмодулін виступає в ролі кофактора, активуючи NOS; у свою чергу, активована NOS синтезує обмежену кількість NO. До стимулів, що збільшують проникність Ca^{2+} в ендотеліоцити, належать: 1) пульсуючий кровообіг, що створює так звану напругу зсуву; 2) катехоламіни, що циркулюють із током крові (адреналін, норадреналін), ацетилхолін, вазопресин, які стимулюють відповідно α_2 , M та V_p рецептори ендотеліоцитів; 3) речовини, що синтезуються судинною стінкою, – брадикінін через B_2 -рецептори та гістамін з H-рецепторами; 4) продукти активації тромбоцитів – аденозин (P_v -рецептори) та серотонін (5HT $_{10}$ -рецептори); 5) тромбін, що з'являється після запуску коагуляційного каскаду, стимулює T-рецептори ендотеліоцитів [5].

Оксид азоту з ендотеліальної клітини проникає в міоцити судинної стінки, активує розчинну гуанілатциклазу, що зумовлює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), активації цГМФ-залежних протеїнкіназ, зниження концентрації іонів кальцію та розслаблення судин [6, 7]. Таким чином, NO бере активну участь у регуляції судинного тону, регулює периферичний опір, артеріальний тиск і розподіл кровообігу в судинній мережі [8]. Вивільнення NO з ендотеліоцитів безпосередньо в просвіт судини перешкоджає адгезії тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію. Окрім зазначених функцій, NO здатний підтримувати гомеостаз судинної стінки шляхом синтезу ендотеліального фактора росту [9], стимуляції ангиогенезу, гальмування проліферації та міграції гладком'язових клітин [10].

У разі зниження біодоступності NO виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД), що характеризується патологічними змінами вищезазначених властивостей ендотелію. У свою чергу, ЕД призводить

до порушення роботи органів і систем. Так, при ЕД добре вивченими є зміни не лише серцево-судинної системи, а й нервової [11], нирок [12], легень [13].

Треба також зазначити, що уніфікованого загальноприйнятого способу дослідження порушення функції ендотелію немає. Останнім часом вивчаються методи оцінки ЕД за допомогою маркерів активації ендотеліоцитів (Е-селектин), їх пошкодження (фактор Віллебранда, клітини-попередники ендотеліоцитів, мікрочастки ендотеліоцитів та ін.). Проте найбільш поширеними та випробуваними часом залишаються методи, що оцінюють ступінь дилатації судини шляхом внутрішньовенного введення ацетилхоліну (АХ) чи під впливом механічного чинника – проби з гіперемією. Остання, враховуючи її безпечність і доступність, розглядається як неінвазивний золотий стандарт оцінювання вазодилатуючої функції ендотелію [14].

З метою з'ясування ступеня значущості досліджуваного чинника в конкретній нозології традиційно вивчають його вплив на її клінічний прогноз. На сьогодні в галузі кардіології накопичено значну кількість досліджень, у яких ЕД вивчалася як такий предиктор. Зокрема, у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) спостерігається зниження ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) периферичних артерій [15, 16], парадоксальна вазоконстрикція коронарних артерій (КА) при пробі з АХ [17]. У 2264 жінок у менопаузі з підвищеним артеріальним тиском ЕД, що не коригувалася після 6 міс антигіпертензивного лікування, асоціювалася з підвищенням частоти серцево-судинних подій (раптова серцева смерть, інфаркт міокарда (ІМ) протягом 45 міс спостереження) [18]. У Northern Manhattan Study серед 819 осіб із метаболічним синдромом вивчали прогностичне значення вазодилатуючої функції ендотелію в пробі з реактивною гіперемією (РГ). Усі обстежувані мали високий ризик серцево-судинних подій (HR – 1,5), тоді як серед осіб зі зниженою ЕЗВД він становив 2,6, що дозволило дослідникам зробити висновок про незалежну прогностичну цінність ЕД серед безсимптомних пацієнтів [19].

Відповідно до результатів 5-річного дослідження MESA, проведеного серед 3 тис. осіб літнього віку без задокументованої серцево-судинної патології, ЕЗВД є предиктором серцево-судинних подій (ІМ, інсульт, серцево-судинна смерть – ССС, стенокардія, виконання коронарної реваскуляризації). Після проведення мультиваріантного аналізу з урахуванням факторів ризику, що входять до Фрамінгемської шкали, погіршену вазодилатуючу функцію було визнано незалежним предиктором вищезазначених подій [20]. Схожі дані отримано і в Health Study

серед подібної когорти осіб (n=2264) [21]. Водночас у дослідженнях FATE та PIVUS такий зв'язок не виявлено, що може бути пов'язано з певними методологічними особливостями. Так, у FATE встановлено зв'язок зниженої ЕЗВД із мікрovasкулярною дисфункцією судин міокарда, що, у свою чергу, корелювала з довготерміновим прогнозом, а в PIVUS негативний результат пов'язують із включенням великої кількості молодих осіб [22].

У роботах [23, 24] ЕД КА у 157 хворих виявилася незалежним предиктором кардіоваскулярних подій (ССС, ІМ). У роботі [25] було продемонстровано, що знижена ЕЗВД, визначена у пробі з РГ, має таке саме прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), як і дисфункція КА у пробі з АХ. У низці робіт таке ж її значення було виявлено і у пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій [26, 27].

Схожі дані отримано у хворих із нестабільним перебігом ІХС. Так, Elbaz і співавт. серед пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) майже у всіх виявили ЕД КА, що зберігалася і протягом наступних місяців після включення в дослідження [28]. О.М. Пархоменко і співавт. визначили, що погіршена проба з РГ у хворих на ГКС асоціюється з розвитком ранньої післяінфарктної стенокардії та рецидивом ІМ [85]. У дослідженнях [29, 30] ЕД, що визначалася у пробі з РГ у хворих після перенесеного ГКС, була предиктором повторних серцево-судинних подій, і навпаки, у разі нормалізації приросту діаметра плечової артерії (ПА) у таких пацієнтів зменшувався ризик зазначених подій.

Для хронічної систолічної серцевої недостатності як ішемічного, так і ідіопатичного генезу характерна ЕД. Прогностична її значущість на сьогодні добре вивчена. Уперше зв'язок ЕД при хронічній серцевій недостатності (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) і виживанням був досліджений Fisher і співавт. [31]. Під час аналізу виживання хворих протягом 45,7 міс залежно від величини приросту діаметра ПА у фазу РГ виявлено, що нижчі його значення асоційовані з достовірно менш сприятливим прогнозом життя, ніж у хворих із більшим показником (рис. 1).

Раніше нами виявлено, що 12-місячна виживаність хворих на ХСН і СД ЛШ (n=162) залежала від величини приросту діаметра ПА у фазу РГ. Предиктором вірогідно гіршого виживання протягом року була величина приросту ПА менше 6,8% (рис. 2) [32]. В обох зазначених дослідженнях групи хворих, що були розподілені за медіаною приросту ПА у фазу РГ, мали співставний показник фракції

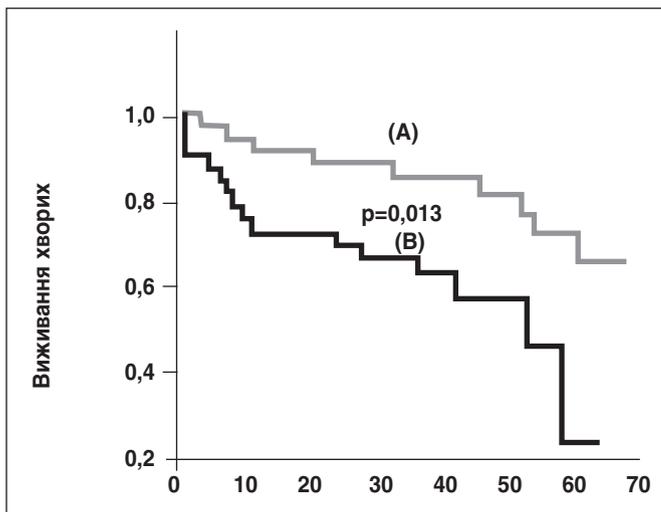


Рис. 1. Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН (за методом Каплана-Мейера) залежно від приросту діаметра ПА у фазу РГ (крива А – ЕЗВД >6,2%, крива В – ЕЗВД ≤6,2%) [31]

викиду (ФВ) ЛШ, що дозволило авторам дійти висновку про самостійну патогенетичну роль ЕД у прогресуванні ХСН.

Так, S.D. Katz і співавт. виявили серед 259 хворих ХСН і СД ЛШ (дилатаційна кардіоміопатія – ДКМП або ІХС) гірший прогноз (смерть або необхідність трансплантації серця) виживання протягом 2,3 року спостереження у тих, хто мав нижчі значення приросту діаметра ПА у фазу РГ. У роботі також було виявлено асоціацію гіршого прогнозу виживання з меншою концентрацією NO у видихуваному повітрі після навантажувального тесту [33].

У дослідженні, подібному за дизайном до вищезазначених, В. Меуер і співавт. серед 75 хворих з ХСН на тлі оптимізованого передбаченого стандартами лікування спостерігали у пацієнтів з ЕЗВД <6,8% (медіана) гірші показники довготривалого виживання (3 роки). Після проведеного багатофакторного аналізу, окрім низьких значень ЕЗВД, із гіршим прогнозом виживання асоціювався підвищений рівень попередника мозкового натрійуретичного гормону [34].

Протягом 14 міс спостереження М. Shechter і співавт. встановили серед хворих з ХСН ІV функціонального класу (ФК) за NYHA (n=82) ішемічного генезу зв'язок гіршого прогнозу (смерть, повторна госпіталізація з приводу декомпенсації ХСН або ІМ) з низьким значенням ЕЗВД (≤4,6%), визначеної у пробі з РГ. У цих хворих також виявили достовірно гіршу ендотелієнезалежну вазодилатацію (проба з нітрогліцерином). Ураховуючи отримані результати, автори зазначають, що ЕД у такої категорії хворих поряд з іншими чинниками може бути зумовлена також і структурними змінами в судинній

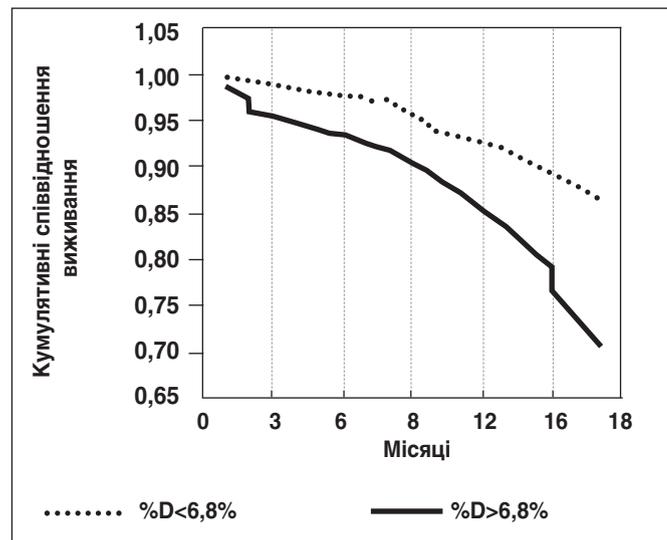


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН (за методом Каплана-Мейера) протягом 12 міс залежно від приросту діаметра ПА у фазу РГ

стінці [35]. У роботі [36] негативне прогностичне значення потікзалежної вазодилатації серед 242 хворих з ХСН було визначено із застосуванням венооклюзивної плетизмографії.

Крім того, J. Akaг і співавт. встановили серед пацієнтів з ХСН і СД ЛШ прогностичну значущість ЕЗВД, виміряну у пробі з РГ, щодо кращої відповіді на тлі застосування ресинхронізуючої терапії (CRT) [37]. В інших двох дослідженнях [38, 39] показано, що призначення CRT покращує вазодилатуючу функцію ендотелію. Дослідники припускають, що отриманий результат може бути опосередкований зміною напруги зсуву внаслідок покращення насосної функції серця.

Розглянемо основні чинники зниження біодоступності NO при ХСН. Так, кількість NO зменшується, з одного боку, у результаті пригнічення стимуляції ендотеліальної NO-синтази, з іншого – внаслідок збільшення його інактивації, переважно вільними радикалами кисню (O_2^-). Одним із важливих чинників зменшення стимуляції eNOS є зміна напруги зсуву (shear stress), що виникає через зниження швидкості системного кровообігу, характерного для ХСН [40, 41]. Під напругою зсуву розуміють силу гідродинамічної дії потоку крові на клітини ендотелію. Зазначена сила активує калієві канали ендотеліоцитів і зумовлює підвищення в них концентрації іонів кальцію, які активують eNOS, стимулюють синтез нею NO, під їх впливом також збільшується синтез простагліцину та пригнічується синтез ендотеліну-1 [42].

Інший чинник, що здатний пригнічувати eNOS, – характерна для ХСН гіперактивація ренін-ангіотензинової системи (РАС), зокрема властивість ендотеліальної АПФ прискорювати розпад

брадикініну з розвитком його відносного дефіциту. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових V_2 -рецепторів ендотеліоцитів призводить до зниження активації ним ферменту eNOS і, відповідно, синтезу NO, що зумовлює підвищення тонуусу гладком'язових клітин судинної стінки [44]. Вагоме значення брадикініну щодо впливу на тонус судин було показано в дослідженні за участю хворих, які мали гіпоренінову форму ГХ. На фоні прийому інгібітора АПФ (ІАПФ) у них спостерігалось достовірне зниження артеріального тиску, спричинене саме зменшенням прискореного розпаду брадикініну [45].

Підвищений рівень А II не лише зумовлює вазоконстрикцію, а й має прооксидантну дію, яка реалізується шляхом активації НАДФН-оксидаз. Останні здатні окислювати НАДФ⁺ із утворенням супероксиду кисню. В експериментальних роботах показано, що частково зазначений механізм реалізується через тканинну альдостеронову систему [46]. Так, у роботі J. Bauersachs і співавт. під дією еплеренону знижувалась продукція вільних радикалів, що зумовлено зниженням синтезу субодиниці $p22^{phox}$ НАДФН-оксидази [47]. У свою чергу, вільні радикали кисню вступають у реакцію з NO, нейтралізуючи його позитивні ефекти, та утворюють метаболіт – перекиснітри [48]. Окрім зазначеного, А II стимулює експресію факторів росту та розвиток фіброзу в судинній стінці [44].

Наступний механізм зниження біодоступності NO – підвищення рівня прозапальних цитокінів і TNF, які пригнічують синтез NO [49]. В експериментальних дослідженнях доведено, що TNF пригнічує вивільнення NO з ендотеліальних клітин [50] та скорочує період напівжиття матричної рибонуклеїнової кислоти гена eNOS [51]. Відомо також, що TNF може стимулювати синтез вільних радикалів гладком'язовими клітинами судинної стінки, що призводить до інактивації NO [52].

Іншим вагомих джерелом вільних радикалів є ксантиноксидаза, що каталізує окислення ксантину та гіпоксантину. Виявлено підвищення активності ксантиноксидази в мишей із модельованою СН, тоді як внутрішньовенне введення алопуринолу покращувало ендотеліальну дисфункцію [53]. Окрім цього, низький рівень NO сам по собі може потенціювати оксидантний стрес. У досліді показано, що активність супероксиддисмутази (СОД), одного з найпотужніших антиоксидантних ферментів, який каталізує перетворення супероксиду на кисень і перекис водню, залежить від рівня NO. У разі зменшення останнього активність СОД знижується, що може призводити до збільшення кількості вільних радикалів кисню [54]. Необхідно також зазначити, що швидкість взаємодії останнього з NO втричі вища, ніж із СОД [8].

Зниження синтезу NO може зумовлюватися також зміною активності та/або кількості ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS) внаслідок поліморфізму гена, що кодує її. Генетичний поліморфізм характеризується наявністю більше двох варіантів алелів у популяції. Зазвичай різниця між алелями одного і того самого гена незначна, вона полягає у заміні одного нуклеотиду або зміні числа повторюваних фрагментів ДНК. Ген eNOS розташований на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q35-36) і складається з 26 екзонів і 25 інтронів; загальна кількість пар нуклеотидів – близько 21 тис. Функціональне значення та зв'язок із серцево-судинними захворюваннями найбільш вивчений для трьох поліморфних варіантів гена eNOS: поліморфізм промотора T(-786)C, 7 ексона G894T та четвертого інтрона (4b/4a).

Промоторна ділянка гена eNOS містить сайти для зв'язування з транскрипційними факторами (активуючий протеїн-1 та 2), має естроген-чутливий елемент і елемент, що реагує на напругу зсуву. Серед шести поліморфних варіантів промотора найбільше функціональне значення встановлено для T(-786)C [55, 56]. M. Nakayama і співавт. за допомогою люциферазного тесту довели, що в разі заміни тиміну (T) на цитозин (C) в положенні (-786) промотора його активність знижується, тоді як поліморфізм інших ділянок промотора не змінював його активності [56]. Припускають, що можливий механізм впливу мутації T(-786)C у промоторі на зчитування гена eNOS зумовлений специфічним зв'язуванням білка реплікації A1 зі зміненим сайтом промотора [57]. Цей протеїн відомий як білок, що має здатність до зв'язування з одностанцюговими молекулами ДНК і є необхідним для репарації, реплікації та рекомбінації. Саме за рахунок зв'язування з білком реплікації A1 знижується активність промотора в разі заміни тиміну (T) на цитозин (C) (T(-786)C). Це підтверджується тим, що введення олігонуклеотидної послідовності, комплементарної до згаданого білка, відновлює транскрипційну активність промотора гена eNOS за наявності зазначеного поліморфізму. У разі зниженої активності промотора внаслідок заміни T(-786)C спостерігається зменшення кількості інформаційних РНК eNOS і зменшення кількості білкових молекул eNOS, що в подальшому призводить до відповідного зменшення синтезу NO. A. Doshi і співавт., застосовуючи кількісну полімеразну ланцюгову реакцію, у ході вивчення зразків міокарда хворих з ХСН відмітили достовірно меншу кількість матричної РНК білка eNOS у гомозигот CC порівняно з носіями алеля T (гомозиготи TT і гетерозиготи TC). Експресія білка

eNOS також була меншою в носіїв CC-генотипу [58]. Такі дані підтверджуються й у дослідах на культурі клітин людини. Експресія ферменту eNOS у носіїв генотипу CC поліморфізму T(-786)C під дією моделі, подібної за механізмом дії до напруги зсуву, була меншою, ніж у гомозигот TT [59].

Поліморфізм G894T 7 екзона характеризується заміною азотистої основи гуанін (G) на тимін (T), що призводить до заміни глутамінової амінокислоти (Glu) на аспарагінову (Asp) у положенні 298 білка eNOS (Glu298Asp). Заміна амінокислоти відбувається в оксигеназному домені ферменту eNOS, який не відповідає за його активність. Можливо, тому в більшості досліджень, що мали на меті визначити функціональне значення цього ферменту, не встановлено різниці в активності білка eNOS серед носіїв генотипів GG, GT і TT. Так, у вже згаданому дослідженні A. Doshi не було виявлено достовірної різниці в кількості матричної РНК eNOS та експресії білка eNOS у носіїв рідкісного алеля T (гомозиготи TT та гетерозиготи GT) порівняно з гомозиготами GG [58]. У роботі R. Golser і співавт. було встановлено, що мутантний варіант білка не поступається ні за афінністю до L-аргініну, ні за інтенсивністю утворення цитруліну, оксидоредуктазною активністю, чутливістю до кальцію, кальмодулін-зв'язуючою активністю та іншими властивостями [84]. Проте відсутність відмінностей ізольованого білка не обов'язково свідчить про те, що аналогічна закономірність спостерігатиметься в живих клітинах, де активність eNOS у кавеолах цитоплазматичної мембрани визначається оточуючими умовами та контролюється багатьма іншими білками. Так, у роботі M. Tesaro і співавт. було визначено, що білок із заміною Glu на Asp у 298 положенні легко розщеплюється на два фрагменти: 35 кДа N-термінальний і 100 кДа C-термінальний [60]. Гідроліз відбувається саме за зв'язком, що утворюється між Asp298 і Pro299. За умов *ex vivo* це розщеплення потенціюється підвищенням температури та зниженням рівня рН. Передбачається, що це розщеплення є ацидотичним гідролізом білка eNOS невідомою протеїназою [61]. У дослідженні T.A. Fairchild і співавт. було показано, що в культурі клітин COS7, трансфектованих ДНК нормального гена eNOS і гена із поліморфізмом G894T, різниці у рівні виділення в середовище метаболітів NO не було, тобто як нормальний, так і мутантний білок є каталітично активними та забезпечують нормальний синтез NO за звичайних умов культивування. Однак у разі зменшення рН середовища нижче 5,0 упродовж 10 год відбувалось утворення 100 кДа фрагменту та зменшення періоду напівжиття мутантної форми

ензиму. Застосування різноманітних екстремальних факторів, зокрема впливу гіпоксичної суміші протягом 48 год, відтворення оксидантного стресу за допомогою перекису водню або вплив цитостатика стауроспорину, не призводило до фрагментації мутантного варіанта eNOS. Автори не виключають, що феномен ацидотичного гідролізу G894T варіанта eNOS є артефактом, генерованим *in vitro*, однак із нормальним білком відповідних змін не відбувалося. У будь-якому разі є підстави вважати, що алельний поліморфізм G894T збільшує вразливість білка до гідролізу, особливо за умови дії патологічних чинників. Унаслідок цього вміст білка зменшується, що зумовлює розвиток патофізіологічних проявів недостатності ендogenous синтезу NO [61].

Поліморфізм 4-го інтрона 4b/a полягає у варіабельній кількості тандемних повторів 27 нуклеотидів. Кількість останніх може становити два (алель 4y), чотири (4a), п'ять (4b) та шість (4c). Алельні варіанти 4y і 4c зустрічаються вкрай рідко і лише серед негроїдної раси. Відомо, що інтрони не несуть інформації про амінокислотну послідовність білка та вирізаються під час сплайсингу РНК. Є дані, що за наявності алеля 4a порушується процес транскрипції матричної РНК ферменту eNOS [61].

З часу визначення поліморфізмів гена eNOS почалося активне вивчення їх клінічного значення у здорових осіб, хворих на ГХ, ІХС. Більшість дослідників, проте не всі [62], визначають вплив поліморфізму промотора T(-786)C у здорових осіб на вазодилатуючу функцію ендотелію (гірша ЕЗВД визначена у пробі з РГ [63] під час вивчення концентрації нітритів у крові [64]). Такі неоднозначні дані були отримані серед хворих на ГХ [65, 66], ІХС [67], ГКС [68]. У ході дослідження поліморфізму 7 екзона G894T гена eNOS серед волонтерів було виявлено гіршу ЕЗВД у пробі з АХ у носіїв рідкісного генотипу TT порівняно з GG [65]. Схожі результати були отримані і серед хворих на ГХ (n=51) [70], тоді як в іншій роботі при порівнянні 235 пацієнтів із ГХ і 94 здорових осіб різниці в ЕЗВД встановлено не було [71]. Отже, дані щодо впливу поліморфізмів гена eNOS на вазодилатуючу функцію ендотелію серед здорових осіб, хворих на ГХ, ІХС, суперечливі. Такий зв'язок у хворих із ХСН вивчався в роботі M. Kose і співавт., які виявили, що у хворих (n=104) – носіїв алеля а поліморфізму 4 b/a гена eNOS та алеля С поліморфізму AT1R – ЕЗВД була гіршою, тоді як поліморфізм АПФ (I/D) впливу не мав [72].

Ми досліджували вазодилатуючу функцію ендотелію залежно від поліморфізму промотора T(-786)C серед хворих із ХСН і СД ЛШ (середня ФВ ЛШ 35,0

[22,0; 42,5]%) (n=116). У всіх хворих ЕЗВД, оцінена в пробі з РГ, була достовірно меншою порівняно з такою у контрольній групі, у якій приріст ПА становив 12,5 [10,2; 14,3]%. Серед гомозигот ТТ поліморфізму Т(-786)С гена eNOS показник ЕЗВД становив 7,2 [4,9; 8,3]%, у гетерозигот ТС – 6,6 [4,4; 9,1]%, тоді як в осіб з рідкісним генотипом СС – 4,7 [2,8; 6,0]%. В останніх ЕЗВД є достовірно меншою порівняно з такою у носіїв алеля Т (ТТ, ТС) (рис. 3).

Водночас хворі з генотипами ТТ, ТС та СС не відрізнялися за основними клініко-демографічними показниками (віком, давністю артеріальної гіпертензії, ІХС, кількістю перенесених ІМ, ФК за NYHA, рівнем артеріального тиску і частотою серцевих скорочень), морфофункціональними змінами міокарда (ІКСО, ІКДО, ФВ, індексом маси міокарда, розміром лівого передсердя і рівнем систолічного тиску в легеневій артерії). Оскільки ступінь вираження системного оксидантного стресу й активність антиоксидантних ферментів можуть впливати на біодоступність NO та, відповідно, на стан ЕЗВД, ми досліджували показники перекисного окислення (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати) та активність ензимів антиоксидантного захисту (СОД, глутатіонредуктази) у хворих з різними варіантами поліморфізму Т(-786)С гена eNOS. За рівнем зазначених величин групи не відрізнялися. Лікування, зокрема прийом ІАПФ і статинів, також впливає на ЕЗВД, проте в досліджуваних групах дози зазначених лікарських засобів не відрізнялися. Хворі, які приймали карведилол чи небіволол (які, як відомо, можуть покращувати біодоступність NO), у дослідження не включалися.

В осіб з рідкісним генотипом ТТ поліморфізму 7 ексона G894T гена eNOS також відмічено достовірно гіршу ЕЗВД – 4,2 [2,5; 5,3]%, порівняно з гетерозиготами GT – 6,2 [5,1; 8,1]%, та гомозиготами GG – 7,1 [4,3; 9,4]%, (рис. 4). За основними клініко-інструментальними даними, лабораторними показниками та лікуванням, що зазначені вище, хворі

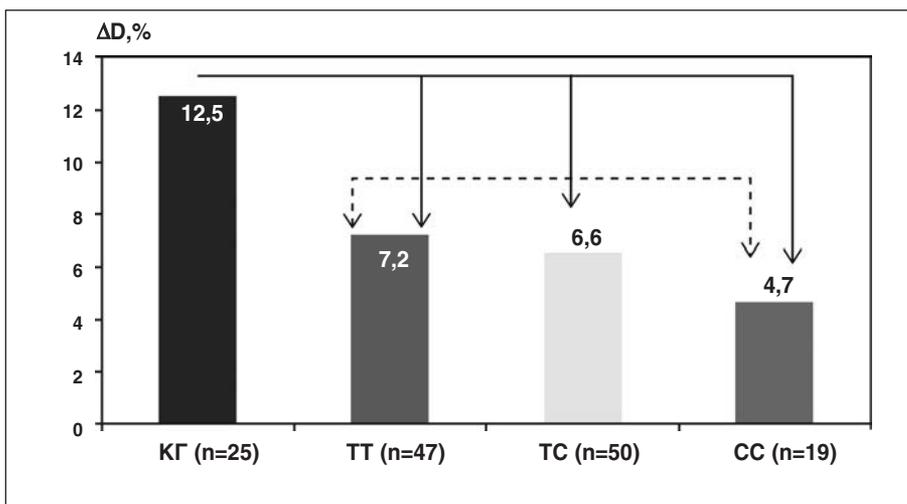


Рис. 3. Стан потікзалежної вазодилатації у пацієнтів із ХСН залежно від генотипів поліморфізму промотора Т(-786)С гена eNOS

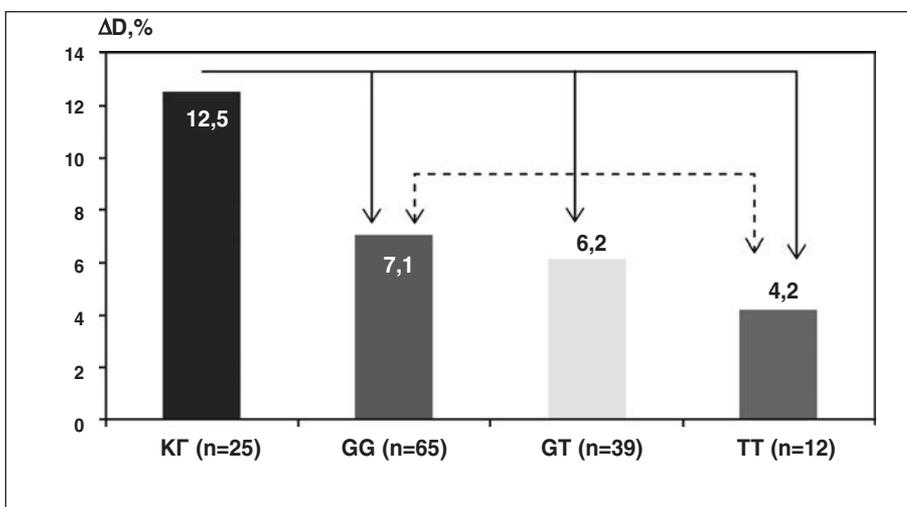


Рис. 4. Стан потікзалежної вазодилатації в пацієнтів із ХСН залежно від генотипів поліморфізму G894T 7 ексона гена eNOS

трьох генотипів поліморфізму G894T гена eNOS не відрізнялися.

Під час вивчення комбінацій генотипів обох досліджуваних поліморфізмів було виявлено, що найгірші значення вазодилатуючої функції ендотелію мали хворі з гомозиготним станом рідкісних алелів: СС/ТТ (n=8), ЕЗВД у них становила 4,1 [2,4; 5,0]%, [73].

Оскільки прогностичне значення вазодилатуючої функції ендотелію доведено в багатьох дослідженнях [31–36], постає запитання: а чи можуть поліморфізми гена eNOS впливати на частоту госпіталізації з приводу серцево-судинних подій, кардіальну чи судинну смертність? Такий зв'язок широко вивчений серед хворих на ІХС і лише в декількох роботах у пацієнтів із ХСН. Так, у дослідженні GENICA study вивчали поліморфізми Т(-786)С та G894T гена eNOS у 1086 пацієнтів із коронарним атеросклерозом [74]. Після 3,5 року спостереження

виявлено збільшення серцево-судинної смерті у носіїв СС генотипу Т(-786)С і відсутність різниці між генотипами поліморфізму G894Т гена eNOS. Т. Nishijima і співавт. після 5 років спостереження (n=201) встановили більшу частоту повторного коронарного спазму в носіїв алеля С поліморфізму Т(-786)С [75], тоді як серед населення Ірану (n=207) визначено збільшення ризику виникнення ІХС в 2,1 раза в носіїв алеля Т поліморфізму G894Т гена eNOS [76]. Метааналіз (2014 р.) 24 досліджень (6192 хворих на ІХС і 9281 здорова особа) підтвердив зв'язок поліморфізму Т(-786)С гена eNOS із ризиком виникнення ІХС [77].

У хворих з ХСН і СД ЛШ (n=469), серед яких 51% становили особи із ДКМП, D. McNamara і співавт. визначили асоціацію алеля Т поліморфізму G894Т гена eNOS з гіршим прогнозом (ССС або потреба у трансплантації комплексу серце-легені). Особливо тісний зв'язок спостерігався для пацієнтів із ХСН неішемічного генезу [78]. К. Kim і співавт. досліджували вплив шести генів-кандидатів ($\alpha(2C)$ -AR (ADRA2C-), β_1 -AR (ADRB1), β_2 -AR (ADRB2), eNOS, АПФ (I/D), та CYP4A11) на частоту повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН (n=140). З більшим ризиком госпіталізації асоціювалися гомозиготи ТТ поліморфізму G894Т гена eNOS, а також носії алеля Arg генотипу Gly389Arg ADRB1 та гомозиготи Gly16Gly поліморфізму Arg16Gly ADRB2, тоді як інші досліджувані поліморфізми не впливали на прогноз [79].

Водночас у бразильській популяції (n=145) хворих із ХСН і СД ЛШ не було виявлено впливу поліморфізму G894Т гена eNOS на виживання та частоту госпіталізацій з приводу ХСН [80]. N. Martinelli і співавт. серед подібної популяції (n=145) визначили протективний щодо прогнозу та госпіталізації з приводу ХСН гаплотип 786C/4b/Asp298 [81]. Такі результати у вищезазначених двох дослідженнях можуть бути пов'язані з переважанням серед їх учасників пацієнтів негроїдної раси.

У нашій роботі [82] ми досліджували поліморфізми Т(-786)С та G894Т гена eNOS серед хворих із ХСН і СД ЛШ (n=104) протягом 2,5 року. У гомозигот СС (n=19) виявлено гірший прогноз як щодо госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (p=0,015), ССС (p=0,046), так і щодо комбінованої події (p=0,010) (рис. 5) порівняно з гомозиготами ТТ (n=40).

Під час аналізу прогнозу серед носіїв різних генотипів поліморфізму G894Т з огляду на невелику чисельність гомозигот за рідкісним алелем Т їх об'єднали з гетерозиготами GT+TT (n=45) та порівнювали з гомозиготами GG (n=59). У результаті такого аналізу не було виявлено різниці у прогнозі.

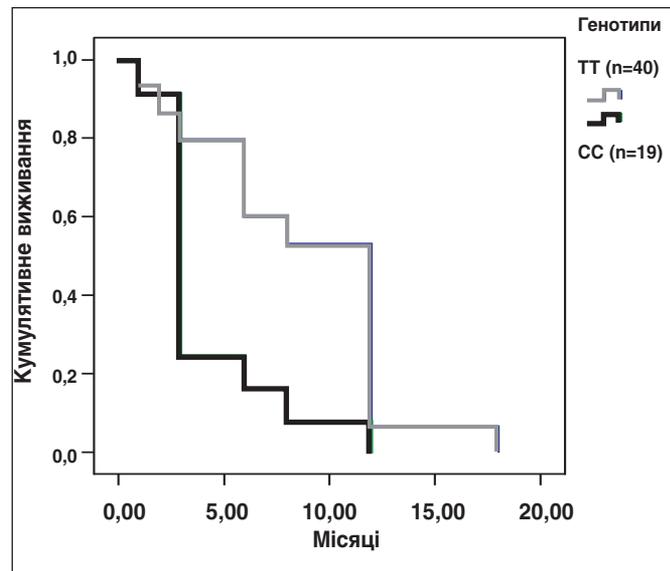


Рис. 5. Криві кумулятивного виживання (перша госпіталізація з приводу ХСН або ССС) носіїв ТТ- і СС-генотипів поліморфізму промотора Т(-786)С гена eNOS

Зазначимо, що за умови достатньої кількості спостережень серед носіїв рідкісного генотипу ТТ і можливості порівняння цієї групи окремо з гомозиготами GG, можливо, результати могли б бути більш статистично значущими [83].

Варто зауважити, що в порівнюваних групах хворих ми аналізували прогнозуючі фактори (прийом і дози бета-блокаторів, ІАПФ, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, антитромбоцитарних препаратів і/або антикоагулянтів; стентування КА, аортокоронарне шунтування). За наведеними показниками групи не відрізнялися на момент включення в дослідження та через 2,5 року.

Отже, є підстави розглядати алельний поліморфізм промотора Т(-786)С гена eNOS як один із чинників, що асоційований зі станом ендотеліальної функції та з довготерміновим клінічним прогнозом пацієнтів із ХСН. Попри достовірний зв'язок G894Т поліморфізму гена eNOS зі станом вазодилатуючої функції ендотелію, його роль як чинника довготермінового прогнозу серед таких пацієнтів потребує подальшого уточнення. Іншим важливим питанням залишається те, наскільки ці поліморфізми можуть обмежувати фармакодинамічну відповідь лікарських засобів, механізм дії яких полягає у стимуляції ендотеліальної NO-синтази.

Література

1. M. Remzi Onder, barcu Barutcuoglu. The endothelium. – 1999. – P. 55.
2. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100-104.

3. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 223 (3). – P. 719-726.
4. Vanhoutte P. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. The endothelium and clinical practice // Eds: Gabor M Rubanyi, Victor J. Dzau, NY. – 1997.
5. Branwald E. Heart disease, 5th edn. Saunders. Philadelphia, 1997.
6. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 323. – P. 27-36.
7. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium / R. Busse, A. Mulsch, I. Fleming [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 18-25.
8. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Anggard, R. Botting // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 323. – P. 27-36.
9. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor / J. Dulak, A. Jozkowicz, A. Dembinska-Kiec // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 659-666.
10. Coocce J. Nitric oxide and angiogenesis / J. Coocce, D. Losordo // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 81-96.
11. Amiya E., Watanabe M., Komuro I. The Relationship between Vascular Function and the Autonomic Nervous System // *Ann Vasc Dis.* – 2014. – Vol. (2). – P. 109-119.
12. D'Apolito M., Du X., Pisanelli D., Pettoello-Mantovani M., Campanozzi A., Giacco F., Maffione A.B., Colia A.L., Brownlee M., Giardino I. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 239 (2). – P. 393-400.
13. Urban M.H., Valipour A., Kiss D., Eickhoff P., Funk G.C., Burghuber O.C. Soluble receptor of advanced glycation end-products and endothelial dysfunction in COPD // *Respir Med.* – 2014. – Vol. 108 (6). – P. 891-897.
14. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., Blann A., Boulanger C.M., Cockcroft J., Cosentino F., Deanfield J., Gallino A., Ikonominos I., Kremastinos D., Landmesser U., Protogerou A., Stefanadis C., Tousoulis D., Vassalli G., Vink H., Werner N., Wilkinson I., Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18. – P. 775-789.
15. Panza J. et al. Role of endothelium-derived in the abnormal endothelium – dependent vascular relaxation of patient with essential hypertension // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1468-1474.
16. Taddei S., Virdis A., Mattei P., Ghiadoni L., Fasolo C.B., Sudano I., Salvetti A. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 736-743.
17. Yasue H.I., Nakagawa H., Itoh T., Harada E., Mizuno Y. Coronary artery spasm – clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment // *J Cardiol.* – 2008. – Vol. 1 (1). – P. 2-17.
18. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 997-1002.
19. Suzuki T., Hirata K., Elkind M.S., Jin Z., Rundek T., Miyake Y., Boden-Albala B., Di Tullio M.R., Sacco R., Homma S. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS) // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 405-410.
20. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L., Johnson C., Polak J.F., Post W., Lima J.A., Crouse J.R., Herrington D.M. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 502-509.
21. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.C., Burke G.L., Herrington D.M. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2390-2397.
22. Enrique Gutierrez, Andreas J. Flammer, Lilach O. Lerman, Jaime Elizaga, Amir Lerman, Francisco Fernandez-Aviles. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (41). – P. 3175-3181.
23. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T., Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 948-954.
24. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.* – 2000. – Vol. 1. – P. 1899-1906.
25. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.
26. Charakida M. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2854-2861.
27. Brevetti G., Schiano V., Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197 (1). – P. 1-11.
28. Elbaz M., Carrie D., Baudeux J.L., Arnal J.F., Maupas E., Lotterie J.A., Perret B., Puel J. High frequency of endothelial vasomotor dysfunction after acute coronary syndromes in non-culprit and angiographically normal coronary arteries: a reversible phenomenon // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 181. – P. 311-319.
29. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1926-1932.
30. Careri G., Nerla R., Di Monaco A., Russo G., Stazi A., Villano A., Sestito A., Lanza G.A., Crea F. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – P. 51-57.
31. Fischer D. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 65-69.
32. Воронков Л.Г. Ендотелійзалежна васодилатация та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л.Г. Воронков, І.А. Шкурат, Є.М. Бесара // *Український кардіологічний журнал.* – 2005. – № 6. – С. 23-30.
33. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac, K. Balidemaj, C. Dimayuga, A. Hudaihed, A. Yasskiy // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (3). – P. 310-314.
34. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide / B. Meyer, D. Mortl, K. Strecker, M. Hulsmann, V. Kulemann, T. Neunteufl, R. Pacher, R. Berger // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (6). – P. 1011-1018.
35. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease / M. Shechter, A. Issachar, I. Marai, N. Koren-Morag, D. Freinark, Y. Shahar, A. Shechter, M. S. Feinberg // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 134 (1). – P. 52-58.
36. Berrazuela R. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure / R. Berrazuela, A. Guerra-Ruiz, T. Garcia-Unzueta // *J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 477-483.
37. Akar J.G., Al-Chekakie M.O., Fugate T., Moran L., Froloshki B., Varma N., Santucci P., Wilber D.J., Matsumura M.E. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5. – P. 1229-1235.
38. Enomoto K., Yamabe H., Toyama K., Matsuzawa Y., Yamamuro M., Uemura T., Morihisa K., Iwashita S., Kaikita K., Sugiyama S., Ogawa H. Improvement effect on endothelial function in patients with congestive heart failure treated with cardiac resynchronization therapy // *J Cardiol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 69-73.
39. Tesselaar E., Schiffer A., Widdershoven J., Broers H., Hendriks E., Luijten K., Creusen J. Effect of cardiac resynchronization therapy on endothelium-dependent vasodilatation in the cutaneous microvasculature // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35. – P. 377-384.
40. Harrison D., Widder J. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation // *J Intern Med.* – 2006. – Vol. 259. – P. 351-363.
41. Zelis R. A comparison of the effect of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subject and in patients with congestive heart failure / R. Zelis, D. Mason, E. Braunwald // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 47. – P. 960-970.
42. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure / L.I. Sikkeland, C.P. Dahl, T. Ueland, A.K. Andreassen, E. Gude, T. Edvardsen, T. Holm, A. Yndestad, L. Gullestad, J. Kongerud, P. Aukrust // *Nitric Oxide.* – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 141-147.
43. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin / L.J. Murphey, J.V. Gainer, D.E. Vaughan [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 829-832.
44. Aldosterone deficiency and mineralocorticoid receptor antagonism prevent angiotensin II-induced cardiac, renal, and vascular injury / J.M. Luther, P. Luo, Z. Wang, S.E. Cohen, H.S. Kim, A.B. Fogo, N.J. Brown // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 23. – P. 34-39.
45. Hornig C. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans / C. Hornig, C. Kohler, H. Drexler // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1115-1118.
46. Widder J., Behr T. et al. Vascular endothelial dysfunction and superoxide anion production in heart failure are p38 MAPkinase-dependent. – *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 161-167.
47. Bauersachs J. et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular Endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 292-298.

48. Beckman J.S. Nitric oxide reversibly inhibits Fas-induced apoptosis / J.S. Beckman, W.H. Koppenol // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 240-245.
49. Katz S.D. Pathophysiological correlation of increased serum tumor necrosis factor in patient with chronic heart failure. Relation to nitric oxide dependent vasodilatation in the forearm circulation / S.D. Katz, R. Ramanath // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 12-16.
50. Elevated circulation levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 236-241.
51. 46. Yoshimuzi M. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life / M. Yoshimuzi, M. Perella, J. Burnett // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 205-209.
52. Matsubara T. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines / T. Matsubara, M. Ziff // *J. Immunol.* – 1986. – Vol. 137. – P. 3295-3298.
53. de Jong J.W., Schoemaker R. et al. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart // *J Mol Cell Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. P. 2083-2089.
54. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease. Role of superoxide dismutase / B. Hornig, U. Landmesser, C. Kohler [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2177-2181.
55. Wang J. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency: modifiable by cigarette smoking / J. Wang, D. Dudley, X. L. Wang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 5. – P. 1-4.
56. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm / M. Nakayama, M. Yoshimura, T. Sakamoto [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2003. – Vol. 11. – P. 683-688.
57. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T-->C mutation associated with coronary spastic angina / Y. Miyamoto, Y. Saito, M. Nakayama [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2629-2637.
58. Doshi A.A. A promoter polymorphism of endothelial nitric oxide synthase is associated with reduced mRNA and protein expression in failure human myocardium / A.A. Doshi, M.T. Ziolo // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 314-319.
59. T-786C polymorphism of the NOS-3 gene and the endothelial cell response to fluid shear stress—a proteome analysis / A.R. Asif, M. Oellerich, V.W. Armstrong, M. Hecker, M.J. Cattaruzza // *Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8 (6). – P. 3161-3168.
60. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298 / M. Tesouro, W.C. Thompson, P. Rogliani [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 2832-2835.
61. Acidic hydrolysis as a mechanism for the cleavage of the Glu(298)->Asp variant of human endothelial nitric-oxide synthase / T.A. Fairchild, D. Fulton, J.T. Fontana [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 26674-26679.
62. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp and T-->C (-786) polymorphisms / U. Paradosi, J. Ciofini, A. Clerico, N. Botto // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35 (6). – P. 1305-1309.
63. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels / A. Imamura, R. Takahashi, R. Murakami, H. Kataoka, W. Cheng, Y. Numaguchi, T. Murohara, K. Okumura // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158 (2). – P. 189-195.
64. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes affect nitrite levels in black subjects / I.F. Metzger, M.H. Ishizawa, F. Rios-Santos, W.A. Carvalho, J.E. Tanus-Santos // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11 (6). – P. 393-399.
65. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men / G. Dell’Omo, G. Penno, L. Pucci, C. Fotino // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (7). – P. 1389-1395.
66. The T->C (-786) and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G. Rossi, S. Taddei, A. Virdis, M. Cavallin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 938-945.
67. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear / M. Joshi, C. Mineo, P. Shaul, J. Bauer // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21 (11). – P. 2655-2663.
68. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази у больных с остриями коронарними синдромами – распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, С.Н. Кожухов, А.А. Скаржевский, А.В. Шумаков, Н.В. Довгань, В.Е. Досенко, А.А. Мойбенко // *Український кардіологічний журнал.* – 2009. – № 1 (додаток). – С. 15-23.
69. The Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is strongly associated with coronary spasm / K. Chang, S.H. Baek, K.B. Seung, P.J. Kim, S.H. Ihm, J.S. Chae, J.H. Kim // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14 (4). – P. 293-299.
70. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази и структурно-функціональное состояние крупных сосудов у больных гипертензивной болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2005. – № 3. – С. 195-200.
71. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men / G. Dell’Omo, G. Penno, L. Pucci, C. Fotino // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (7). – P. 1389-1395.
72. Kose M.I., Akpinar T.S., Bakkaloglu O.K., Tufan A., Sumnu A., Emet S., Kocaaga M., Erk O., Kayacan M.S., Guler K., Demirel A.S. Association of genetic polymorphisms with endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. Vol. 18 (12). P. 1755-1761.
73. Поліморфізм варіанти T(-786)C і G894T гена ендотеліальної NO-синтази та стан вазодилататорної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю / Л.Г. Воронков, Н.Г. Горовенко, І.Д. Мазур, І.А. Шкурят, Л.С. Мхітарян, Н.Н. Орлова // *Серце і судини.* – 2012. – № 4. – С. 43-51.
74. Rossi G.P., Cesari M., Zanchetta M., Colonna S., Maiolino G., Pedon L., Cavallin M., Maiolino P., Pessina A.C. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Mar 19. – Vol. 41 (6). – P. 930-937.
75. Nishijima T., Nakayama M., Yoshimura M., Abe K., Yamamuro M., Suzuki S., Shono M., Sugiyama S., Saito Y., Miyamoto Y., Nakao K., Yasue H., Ogawa H. The endothelial nitric oxide synthase gene -786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm // *Pharmacogenet Genomics.* – 2007. – Aug. – Vol. 17 (8). P. 581-587.
76. Rahimi Z., Nourozi-Rad R. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variant (G894T) with coronary artery disease in Western Iran // *Angiology.* – 2012. – Feb. – Vol. 63 (2). – P. 131-137. doi: 10.1177/0003319711409741. Epub 2011 May 20.
77. Liu D., Jiang Z., Dai L., Zhang X., Yan C., Han Y. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // *Gene.* – 2014. – Jul 15. – Vol. 545 (1). – P. 175-183.
78. Effect of the Asp298 Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase on Survival for Patients With Congestive Heart Failure / M. McNamara Dennis, R. Holubkov, L. Postava, R. Ramani, K. Janosko // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1598-1602.
79. Kim K.M., Murray M.D., Tu W., Robarge J., Ding Y., Brater D.C., Flockhart D.A. Pharmacogenetics and healthcare outcomes in patients with chronic heart failure // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2012. – Nov. – Vol. 68 (11). – P. 1483-1491.
80. Tardin O.M., Pereira S.B., Velloso M.W., Balieiro H.M., Costa B., Alves T.O., Giro C., Pessoa L.P., Ribeiro G.S., Mesquita E.T. Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients // *Arq Bras Cardiol.* – 2013. – Oct. – Vol. 101 (4). – P. 352-358.
81. Martinelli N.C., Santos K.G., Biolo A., La Porta V.L., Cohen C.R., Silvello D., Andrades M.E., Clausell N., Rohde L.E. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis // *Nitric Oxide.* – 2012. – Mar 31. – Vol. 26 (3). – P. 141-147.
82. Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази / Л.Г. Воронков, Н.Г. Горовенко, І.Д. Мазур, І.А. Шкурят, Л.С. Мхітарян, А.В. Ляшенко // *Укр. кардіол. журнал.* – 2013. – № 1. – С. 55-62.
83. Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів з хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази / Л.Г. Воронков, Н.Г. Горовенко, І.Д. Мазур, А.В. Ляшенко // *Кровообіг і гемостаз.* – 2012. – № 3. – С. 55-62.
84. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system / R. Golser, A.C. Gorren, V. Mayer, K. Schmidt // *Nitric Oxide.* – 2003. – Vol. 8. – P. 7-14.
85. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Степура А.А., Бельый Д.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания // *Укр. кардіол. журнал.* – 2013. – № 4 (додаток). – С. 165-166. ■

Неинвазивная кардиовизуализация при хронической систолической сердечной недостаточности: доклад Европейской ассоциации специалистов по кардиовизуализирующим методам исследования (EACVI)

A. Gimelli, P. Lancellotti, L. Badano

European Heart Journal (2014) 35, 3417-3425

Введение

При сердечной недостаточности (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) неинвазивная кардиовизуализация способствует постановке диагноза, определению прогноза и выбору терапии, помогая тем самым врачу принять правильное решение. Цель настоящего согласительного документа сводится к анализу клинической значимости неинвазивной кардиовизуализации у больных с систолической СН. Основное внимание уделяется роли этих методов в выборе тактики (рис. 1).

Диагностика

Для исключения СН перед тем, как прибегнуть к неинвазивной кардиовизуализации, следует снять электрокардиограмму, выполнить рентгенограмму органов грудной клетки и определить уровень в плазме крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) либо его N-концевого предшественника (NT-proBNP) (J. McMurray et al., 2012). Однако в особых клинических ситуациях, когда вероятность заболевания представляется высокой (например, при наличии типичных для СН жалоб у пациентов, перенесших инфаркт миокарда), кардиовизуализацию можно проводить и без предварительного исследования уровня BNP.

Систолическую дисфункцию ЛЖ обычно констатируют, если его ФВ в покое составляет <50%. Указанная патология диагностируется у ~50% больных с СН. В то же время ФВ ЛЖ нельзя считать точным

отражением инотропной функции миокарда, поскольку данный показатель зависит от гемодинамической нагрузки. Кроме того, по величине ФВ ЛЖ нельзя судить о сердечном выбросе, который, с одной стороны, может оказаться нормальным при низкой ФВ, но дилатированном ЛЖ, а с другой – бывает малым при сохраненной ФВ и небольших размерах ЛЖ, его диастолической дисфункции, выраженной митральной недостаточности. К дополнительным показателям, которые при систолической СН обычно становятся патологическими, относят повышенные конечно-диастолические диаметр и объем ЛЖ (диаметр ЛЖ >60 мм или >32 мм/м², объем ЛЖ >97 мл/м²), а также конечносистолические диаметр и объем ЛЖ (диаметр ЛЖ >45 мм или >25 мм/м², объем ЛЖ >43 мл/м²). Для изучения этих показателей, помогающих диагностировать систолическую СН, следует провести эхокардиографию (ЭхоКГ) либо магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца в покое (J. McMurray et al., 2012).

Если визуализируется <80% эндокардиального контура, ФВ ЛЖ определяют посредством двухмерной ЭхоКГ с использованием апикального доступа (модифицированный метод Симпсона) и контрастного агента. Визуальную оценку ФВ ЛЖ выполнять не рекомендуется (R. Lang et al., 2006). Клиницисты, однако, должны понимать, что воспроизводимость результатов эхокардиографического определения ФВ ЛЖ ограничена и зависит от квалификации специалиста (E. Picano et al., 1991). Не будучи широко распространенным методом, трехмерная ЭхоКГ

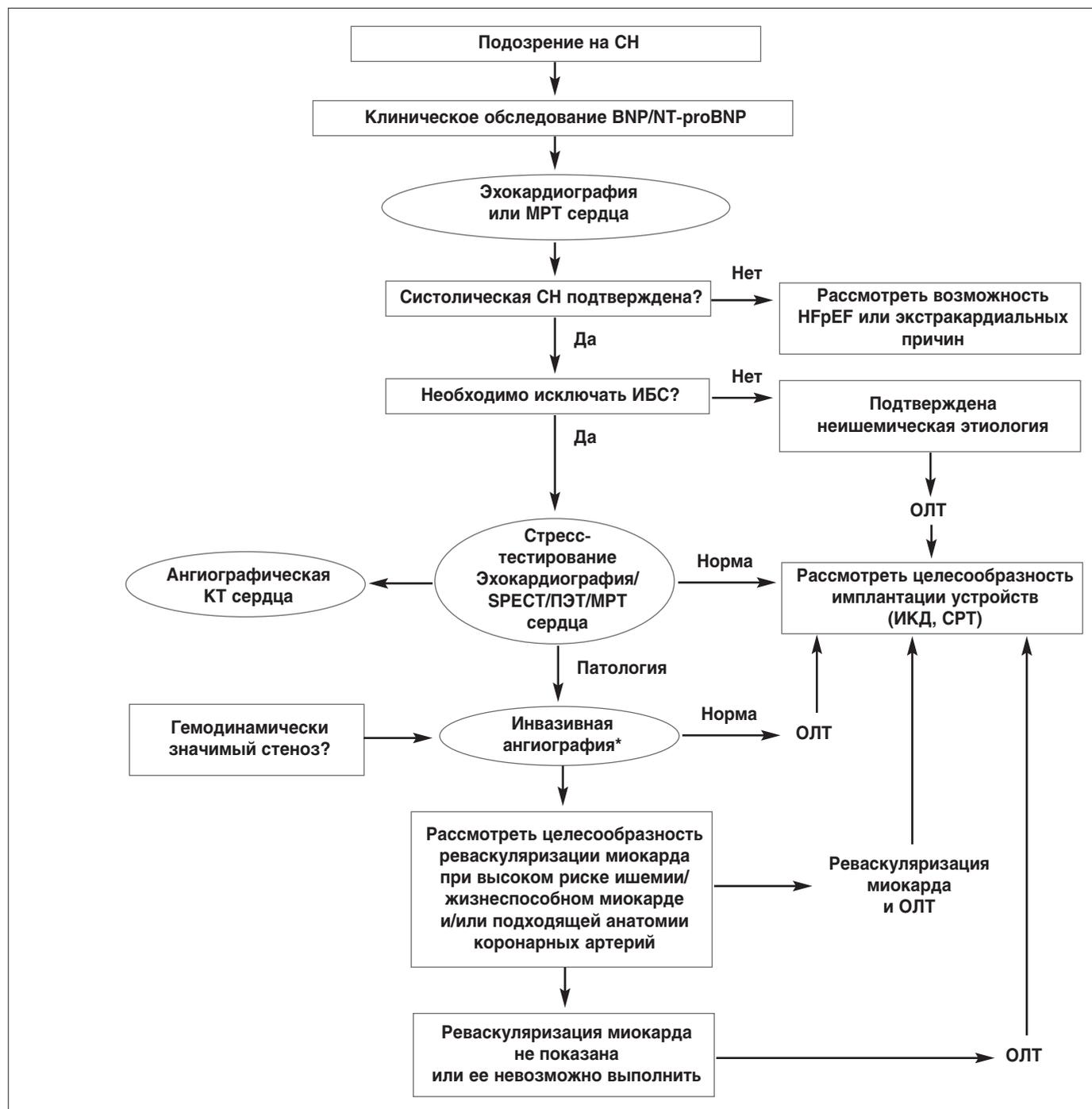


Рис. 1. Применение визуализирующих методов у больных с хронической систолической СН

*У больных со стенокардией напряжения вначале следует провести визуализирующее стресс-тестирование.
HFrEF – СН с сохраненной ФВ ЛЖ. ОЛТ – оптимальная лекарственная терапия.

обеспечивает лучшую воспроизводимость результатов измерения ФВ ЛЖ (R. Lang et al., 2006).

Также оценить систолическую функцию ЛЖ можно посредством изучения систолического движения митрального клапана, систолической скорости миокарда (тканевая доплерография), индекса локальной деформации (в том числе напряжения/частоты напряжения). Значения этих показателей становятся патологическими еще до того, как происходит снижение ФВ ЛЖ, и потому они считаются более чувствительными маркерами

доклинической СН (T. Stanton et al., 2009). Тем не менее их рутинное использование пока не получило широкого распространения главным образом из-за низкой воспроизводимости результатов и отсутствия критериев стандартизации.

Эхокардиография позволяет точно оценить диастолическую функцию ЛЖ, которая у пациентов со сниженной ФВ часто оказывается нарушенной. Согласно современным рекомендациям больным необходимо тщательно измерять эхокардиографические и доплерографические показатели, которые

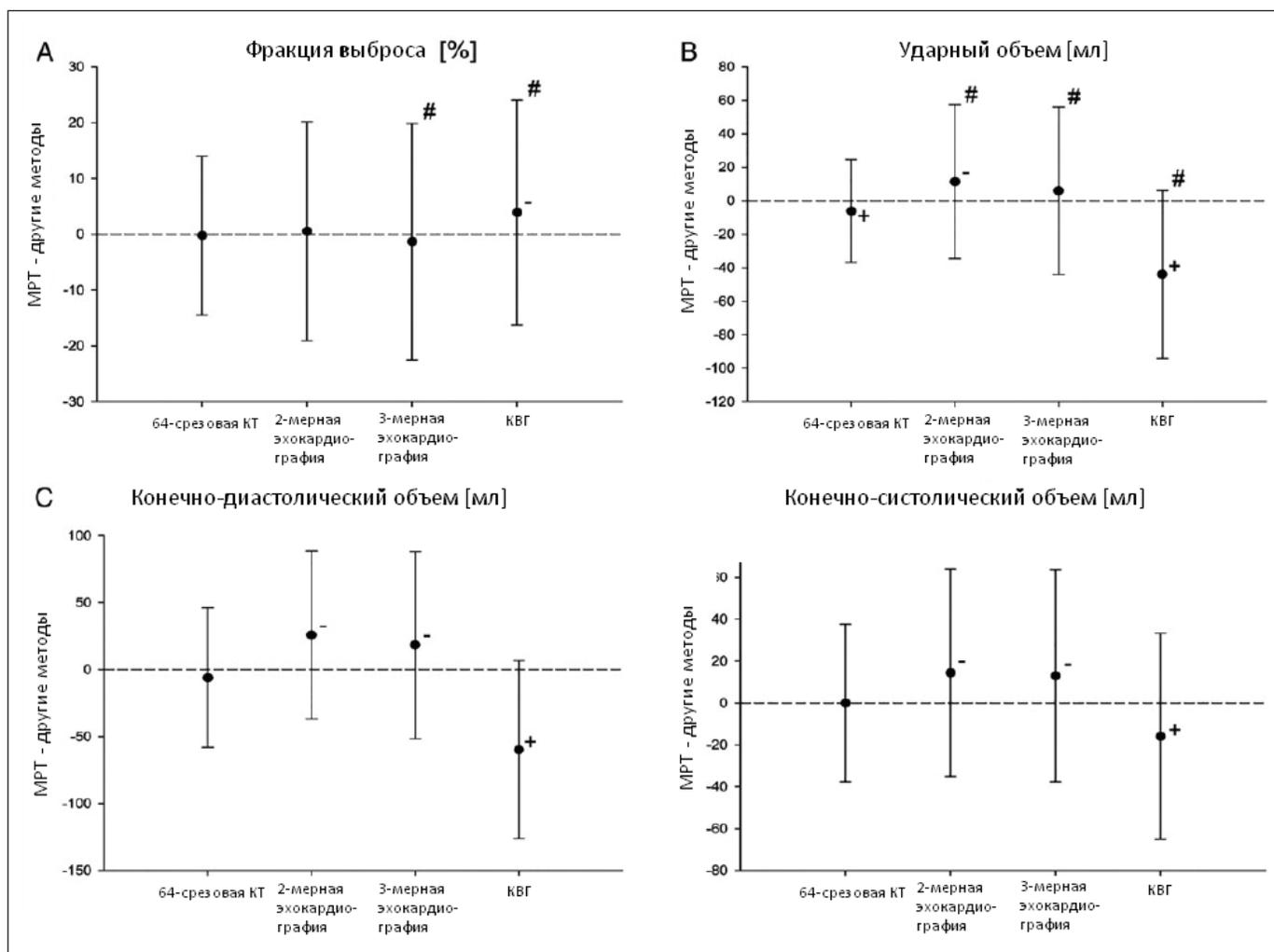


Рис. 2. Сопоставление результатов определения функции ЛЖ с помощью 64-срезовой КТ, бипланарной киноventрикулографии (КВГ) ЛЖ, а также двух- и трехмерной трансторакальной ЭхоКГ

Референтный метод – МРТ сердца. Представлены результаты анализа Блэнда-Альтмана, с помощью которого оценивали соответствие данных, полученных у 36 пациентов, которым проводили каждый из указанных выше методов. Значения среднего различия результатов, полученных с помощью МРТ сердца и исследуемых методов, представлены в виде кружков и их пределов соответствия (95% доверительный интервал $\pm 1,96$ стандартного отклонения). 64-срезовая КТ не завышала и не занижала значения ФВ ЛЖ (А), конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (С) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ (D), однако достоверно завышала значения ударного объема – УО (В). КВГ ЛЖ достоверно завышала значения всех объемных показателей желудочка. Двух- и трехмерная ЭхоКГ достоверно занижала значения КДО и КСО ЛЖ (С и D). Кроме того, двухмерная ЭхоКГ достоверно занижала значения УО (В). КВГ ЛЖ и трехмерная ЭхоКГ характеризовались достоверно большими, чем 64-срезовая КТ, пределами соответствия ($p < 0,05$) для таких показателей, как ФВ ЛЖ (А) и УО (В), тогда как для КДО ЛЖ (С) и КСО ЛЖ (D) достоверные отличия между результатами, полученными с помощью этих методов, отсутствовали. Двухмерная ЭхоКГ демонстрировала более высокие пределы соответствия для УО, но не для ФВ ЛЖ (А), КДО и КСО ЛЖ (С и D) (J. Greupner et al., 2012). Условные обозначения: + достоверно ($p < 0,05$ для завышения результата по сравнению с данными МРТ сердца); – достоверно ($p < 0,05$ для занижения результата по сравнению с данными МРТ сердца); # достоверно большие пределы соответствия по сравнению с результатами, полученными с помощью 64-срезовой КТ.

позволяют оценить массу ЛЖ, наличие дилатации левого предсердия, а также диастолическую функцию ЛЖ. Указанные параметры, в частности получаемые с помощью тканевой доплерографии, включают раннедиастолическую скорость миокарда – e' (норма – септальная > 8 см/с, латеральная > 10 см/с, средняя > 9 см/с), которая отражает релаксацию ЛЖ, а также отношение E/e' (норма < 15), с помощью которого судят о давлении наполнения ЛЖ. Отношение трансмитрального тока (норма

1-2) позволяет определить вид диастолической дисфункции (нарушение релаксации < 1 , рестриктивная > 2 , «псевдонормальная» – 1-2 со снижением на $> 0,5$ при выполнении пробы Вальсальвы). Характер диастолической дисфункции свидетельствует об особенностях гемодинамической нагрузки на ЛЖ и позволяет выбрать адекватную тактику лечения.

МРТ сердца – основной метод, альтернативный ЭхоКГ, – используют у пациентов с узким

акустическим окном, которое присуще хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, МРТ сердца отдают предпочтение при сложных врожденных заболеваниях и в случаях, когда нужно оценить состояние миокарда (см. ниже). В отличие от ЭхоКГ результаты МРТ сердца не зависят от исходных геометрических допущений, благодаря чему метод считается золотым стандартом в оценке ФВ и объемных показателей ЛЖ (J. Greupner et al., 2012) (рис. 2). МРТ сердца позволяет исследовать правый желудочек, а также дать количественную оценку клапанной недостаточности и объемов внутрисердечных шунтов (J. Greupner et al., 2012). Тем не менее из-за громоздкости аппаратуры, низкой доступности и высокой стоимости данный метод получил лишь ограниченное распространение. Помимо этого, МРТ сердца нельзя использовать у больных с клаустрофобией и при хронической болезни почек V ст., поскольку тяжелая почечная дисфункция служит противопоказанием для введения гадолиния, повышающего риск нефрогенного системного фиброза (J. Knuuti et al., 2014). Возрастает количество аппаратов МРТ, совместимых с искусственными водителями ритма, благодаря чему снижается число пациентов, которым нельзя проводить это исследование. Вместе с тем многим больным с СН, имеющим имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), проведение МРТ сердца противопоказано (C. Naehle et al., 2009).

Компьютерная томография (КТ) сердца, в частности ее спиральный режим, обеспечивающий визуализацию на протяжении всего кардиального цикла, определяет ФВ ЛЖ и его объемные показатели. Метод сопряжен с высокой лучевой нагрузкой, которую можно минимизировать с помощью протокола «step-and-shoot». Лишь умеренно увеличивая дозу облучения, этот протокол позволяет оценить состояние сердца как в систолу, так и в диастолу (A. Taylor et al., 2010). В настоящее время КТ сердца как метод, изучающий функцию ЛЖ у пациентов с подозрением на СН, имеет ограниченное значение (J. McMurray et al., 2012).

Согласно современным рекомендациям оценивать функцию ЛЖ также следует у бессимптомных больных с верифицированной либо предполагаемой ишемической болезнью сердца – ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (G. Montalescot et al., 2013), а также у пациентов, которые получают химиотерапию (T. Eschenhagen et al., 2011). Так, химиотерапию не назначают либо ее проведение прекращают, если ФВ ЛЖ составляет

≤44% или данный показатель на фоне лечения снизился на >10% от исходного значения.

Этиология СН

СН со сниженной ФВ ЛЖ вызывают такие заболевания, как идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), клапанные пороки, ИБС, поражение миокарда при артериальной гипертензии, токсическая кардиомиопатия (доксорубициновая, герцептиновая, алкогольная), а также врожденные пороки сердца. Систолическая дисфункция правого желудочка, как правило, является следствием дисфункции ЛЖ. В то же время ее могут вызывать инфаркт правого желудочка, легочная гипертензия, хроническая трикуспидальная недостаточность тяжелой степени, аритмогенная дисплазия правого желудочка.

ИБС ответственна за возникновение 2/3 случаев систолической СН. При этом у больных с ишемической СН смертность выше, чем у пациентов с заболеванием неишемической этиологии (G. Felker et al., 2002). Систолическую дисфункцию ЛЖ ишемического генеза диагностируют у больных с инфарктом миокарда в анамнезе либо ангиографически подтвержденной ИБС (G. Felker et al., 2002). Инвазивная коронароангиография до сих пор считается золотым стандартом исключения ИБС у больных с СН (G. Felker et al., 2002). Тем не менее это исследование не является методом выбора у пациентов с низкой претестовой вероятностью ИБС. Остается открытым вопрос о том, когда следует выполнять инвазивную коронароангиографию больным с СН и промежуточной либо высокой вероятностью ИБС – до или после проведения неинвазивного нагрузочного тестирования. Согласно европейским и американским рекомендациям в коронароангиографии однозначно нуждаются пациенты со стенокардией (J. McMurray et al., 2012). Если при верифицированной ИБС ишемию/жизнеспособность миокарда оценивали с помощью визуализирующих стресс-тестов, инвазивную коронароангиографию лучше всего выполнять на завершающем этапе диагностического поиска. Правда, целесообразность такого подхода в клинических исследованиях пока не доказана. Тем не менее какая-либо польза от реваскуляризации миокарда у пациентов без признаков ишемии отсутствует. Следовательно, риск, сопряженный с коронароангиографией (например, усугубление почечной дисфункции у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации), в таких случаях неоправдан (J. Knuuti et al., 2014).

У некоторых больных предположить причину СН можно при исследовании ЛЖ в состоянии покоя

(таблица). Региональные нарушения сократимости миокарда указывают на ишемический генез СН. Также существуют типичные эхокардиографические признаки структурных изменений, свойственных некомпактности миокарда ЛЖ или кардиомиопатии такоубо (рис. 3) (M. Galderisi et al., 2011). Этиологическую диагностику облегчает МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением (LGE). В типичных случаях неишемической ДКМП киновизуализация демонстрирует дилатацию и глобальную дисфункцию желудочков с появлением в средних и субэпикардиальных слоях миокарда ЛЖ феномена LGE. Напротив, при ишемической СН этот феномен, как правило, регистрируют субэндокардиально (D. Shah et al., 2013). В то же время установлено, что у 13% больных с ДКМП и неизменными коронарными артериями можно обнаружить феномен LGE, характерный для дисфункции ЛЖ ишемического генеза (рис. 4). Кроме того, МРТ сердца благодаря ее высокой пространственной разрешающей способности и превосходной тканевой контрастности можно использовать для диагностики некомпактности миокарда ЛЖ. Специфическими особенностями феномена LGE, по данным МРТ сердца, обладают и другие заболевания, вызывающие СН: саркоидоз, амилоидоз, болезнь Чагаса, болезнь Фабри. Для диагностики перегрузки железом можно использовать T2-картирование (табл.).

Большинству больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ для исключения ИБС и оценки функциональной значимости коронарного атеросклероза показано проведение визуализирующих стресс-тестов. Выбор конкретного теста зависит от нескольких факторов: характеристик обследованных (площадь поверхности тела, клаустрофобия, наличие устройств, не совместимых с МРТ сердца, способность к выполнению физических нагрузок и пр.), сопутствующей патологии (тесты, предусматривающие введение контраста, не следует проводить при почечной дисфункции), особенностей логистики (доступность, квалификация врача). Часто встречаются пациенты с блокадой левой ножки пучка Гиса, у которых нужно исключать СН. В такой ситуации однофотонная нагрузочная КТ (СПЕКТ) как метод диагностики ИБС уступает фармакологической СПЕКТ и стресс-ЭхоКГ, которым, следовательно, нужно отдавать предпочтение (A. Iskandrian, 2006).

Ангиографическую КТ сердца (АКТС) применяют для неинвазивной оценки состояния коронарных артерий, используя протокол сканирования, высокотехнологические программы реконструирования или режим «step-and-shoot», что существенно снижает лучевую экспозицию (до <2 мСв) (J. Hsieh et al.,

2006). В то же время АКТС не позволяет оценить функциональную значимость коронарного стеноза, информация о которой позволяет определить лечебную тактику (см. ниже). Таким образом, при исключении ИБС целесообразность проведения АКТС можно рассмотреть у больных с противоречивыми результатами стресс-тестирования или у пациентов, имеющих низкую промежуточную (15-50%) претестовую вероятность ИБС (G. Montalescot et al., 2013).

Определение прогноза и выбор лечебной тактики в зависимости от результатов визуализирующих методов

Главная цель кардиовизуализации сводится к тому, чтобы выбрать лечение, улучшающее прогноз. Врач должен знать, что из ряда показателей, получаемых с помощью визуализирующих методов, в современные рекомендации включено лишь несколько параметров, которые считают критически важными для выбора клинической тактики.

У больных с систолической СН наиболее весомой прогностической ценностью обладает ФВ ЛЖ, измеренная в покое. Кроме того, именно этот показатель содержит информацию, позволяющую составить правильный план лечения. Так, в рекомендациях по ведению больных с имплантированными устройствами (ИКД, СРТ) в качестве параметра, получаемого с помощью визуализирующих методов, упоминается только ФВ ЛЖ в покое (C. Blomstrom Lundqvist et al., 2013; K. Dickstein et al., 2010).

На тактику ведения манифестных больных также влияют выраженность и другие особенности митральной недостаточности, которые изучают с помощью ЭхоКГ. У большинства пациентов с систолической СН формируется умеренная либо выраженная митральная недостаточность, обусловленная ремоделированием ЛЖ и оказывающая существенное влияние на клинику и прогноз (T. Salukhe et al., 2005). Хотя до сих пор не удалось показать, что хирургическая коррекция митральной недостаточности снижает у таких больных смертность, тем не менее данное вмешательство рекомендуется выполнять в том случае, если проводится аортокоронарное шунтирование (A. Vahanian et al., 2012). По итогам 12-месячного наблюдения, при СН, сочетающейся с умеренной и выраженной митральной недостаточностью, чрескожное вмешательство типа MitraClip уменьшает тяжесть симптоматики и степень клапанной дисфункции, снижая риск летального исхода (T. Feldman et al., 2009; D. Lim et al., 2013). Поэтому у больных с очень высоким хирургическим риском данное вмешательство считается методом выбора (A. Vahanian et al., 2012). При скрининге манифестных пациентов с СН и митральной недостаточностью, требующей

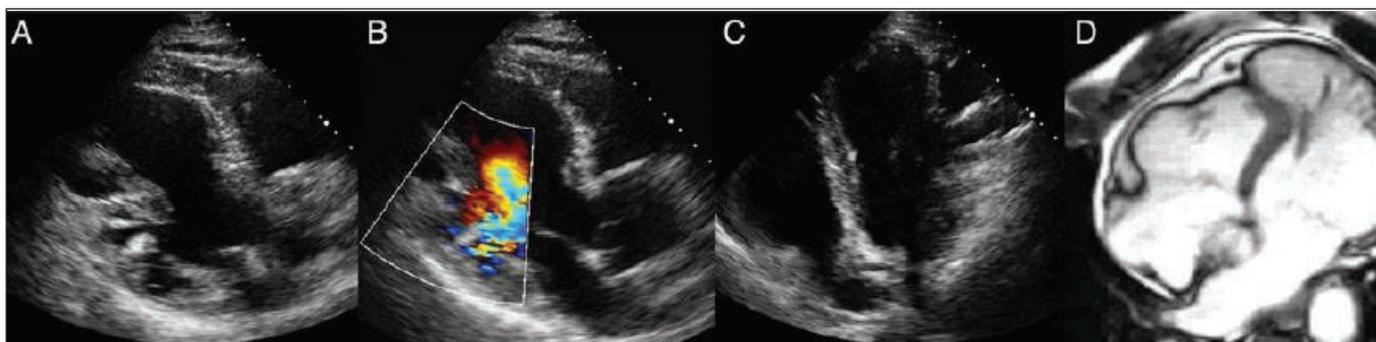


Рис. 3. Изменения, которые характерны для СН, обусловленной изолированной некомпактностью миокарда ЛЖ, по данным ЭхоКГ и МРТ сердца

ЭхоКГ выполнялась из доступа по длинной парастеральной оси без (А) и с применением (В) доплерографии, а также из апикального 4-камерного доступа (С). Визуализируются признаки неишемической ДКМП, обусловленной изолированной некомпактностью миокарда ЛЖ. Регистрируется некомпактный эндокардиальный слой трабекулярной сети с глубокими эндомикардиальными пространствами, локализующимися в нижней (А) и латеральной (С) стенках (максимальное конечнo-систолическое отношение толщины некомпактного к компактному слою составляет >2). Также видны глубокие перфузируемые выемки (В). Перечисленные морфологические признаки являются так называемыми критериями Джени, которые используют для диагностики изолированной некомпактности миокарда ЛЖ (R. Jenni et al., 2001). МРТ сердца (D) подтверждает диагноз.

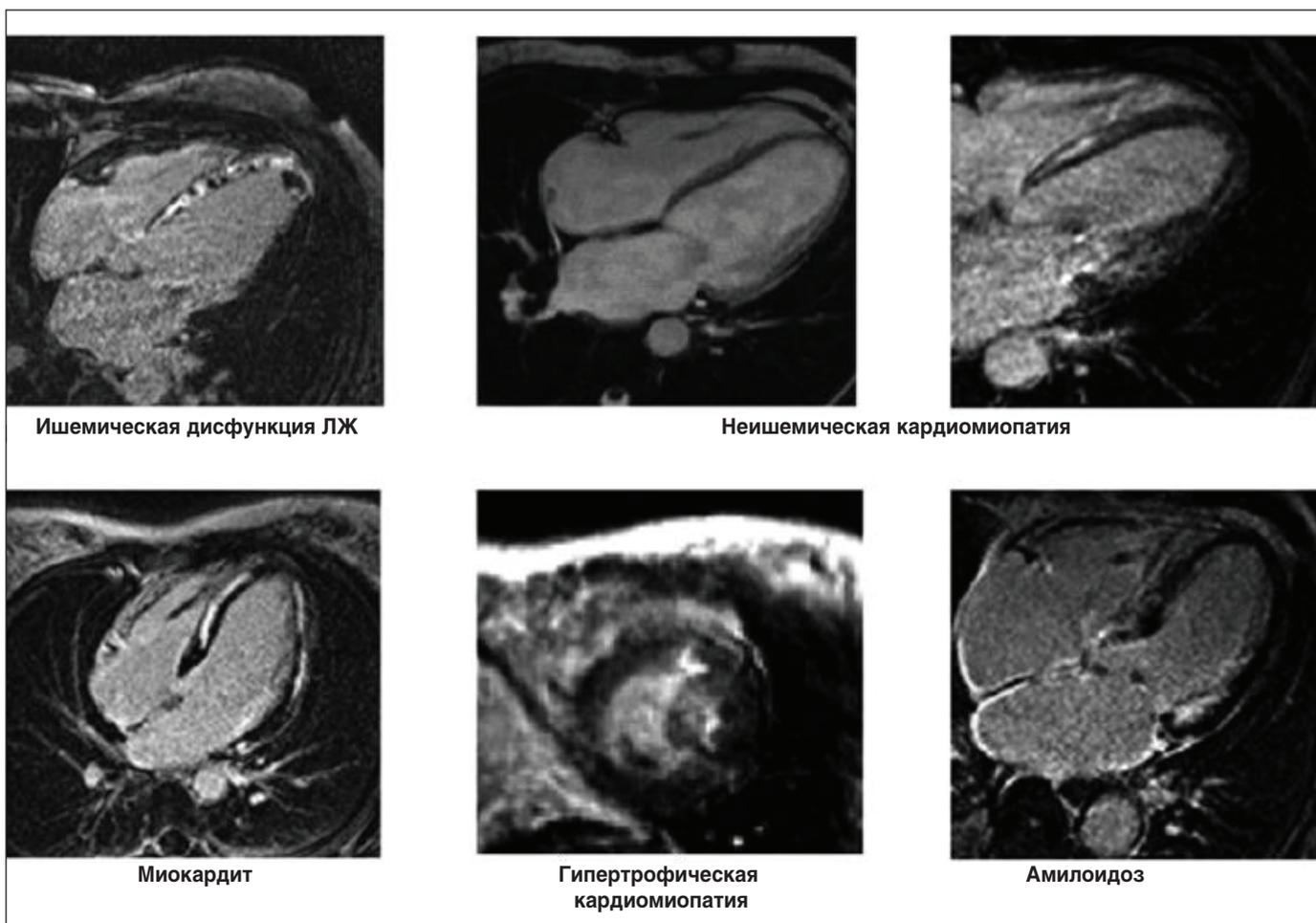


Рис. 4. Пример использования МРТ сердца с LGE для этиологической диагностики СН. Для ишемической дисфункции ЛЖ характерен субэндокардиальный или трансмуральный феномен LGE

При неишемической кардиомиопатии феномен LGE либо отсутствует, либо визуализируется как полоска в средней части межжелудочковой перегородки. Миокардит в типичных случаях характеризуется внутримикардиальным либо эпикардиальным феноменом LGE в латеральной или перегородочной стенках ЛЖ. Гипертрофической кардиомиопатии свойственны самые разнообразные виды LGE, в т.ч. в септальных вставочных точках. Как правило, феномен LGE является диффузным. Оптимальное обнуление миокардиального сигнала из-за диффузного усиления может оказаться труднодостижимым.

Таблица. Этиологическая диагностика СН: значимость различных методов кардиовизуализации (по J. McMurray и соавт., 2012)						
Причина		Визуализирующие методы				
		ЭхоКГ	Сердечная МРТ	SPECT	ПЭТ	КТ
ИБС	Ишемия	+++	+++	++++	++++	
	Гибернация	+++	+++	++++	++++	
	Некроз	++	++++	++	+++	
	Анатомические особенности артерий					++++
Клапанные пороки	Стеноз	++++	+			++
	Недостаточность	++++	++			
Миокардит		+	+++			
Саркоидоз		+	+++		+++	
Гипертрофическая кардиомиопатия		++++	++++			
Амилоидоз		+++	++++	++	±	
ДКМП	Миокардит	+	+++			
	Эозинофильные синдромы	+	+++			
	Железо: гемохроматоз	+	+++			
	Железо: талассемия	+	+++			
Рестриктивная кардиомиопатия	Перикардит	++	++			+
	Амилоидоз	++	+++	++		
			Эндомиокардиальный фиброз	+	+++	
			Болезнь Андерсона-Фабри	+	+	
Кардиомиопатия такоцубо		++	++	++		
Аритмогенная дисплазия правого желудочка		++±	+++			

Примечания. В повседневной практике выбор визуализирующего метода должен основываться на его доступности, квалификации специалистов, соотношении «преимущества/недостатки», а также (если необходимо решить несколько клинических проблем) с учетом того, насколько разноплановую информацию данный метод обеспечивает.
Градации: ++++ метод обладает крайне высокой ценностью, +++ метод обладает высокой ценностью, ++ метод ценный, + метод представляет интерес.

вмешательства типа MitraClip, ключевая роль принадлежит ЭхоКГ (J. Calvacante et al., 2012).

Визуализирующее стресс-тестирование предоставляет важнейшую информацию, позволяющую выбрать тактику ведения больных с систолической СН. Так, при аортальном стенозе с медленным током крови/малым градиентом на фоне систолической дисфункции ЛЖ (площадь отверстия аортального клапана <1 см², средний градиент <40 мм рт. ст., ФВ ЛЖ <40%) стресс-ЭхоКГ с добутамином позволяет выявить тяжелый аортальный стеноз, а также тех пациентов с сохранным инотропным резервом, у которых отмечается приемлемый оперативный риск (5%) и относительно благоприятный отдаленный прогноз (S. Orwat et al., 2013).

Вне зависимости от использованного метода визуализации при СН ишемического генеза площадь и тяжесть индуцированной ишемии служат основными детерминантами прогноза, помогая выявить тех больных с высоким риском, которым согласно

рекомендациям показана реваскуляризация миокарда (J. McMurray et al., 2012; G. Montalescot et al., 2013). Указанные рекомендации, основываясь на результатах ретроспективных исследований, называют следующие показания для реваскуляризации миокарда. Во-первых, площадь индуцированной ишемии >10% (по данным ядерных стресс-тестов – SPECT либо позитронно-эмиссионной томографии – ПЭТ). Во-вторых, ишемическое поражение >3 сегментов (по данным стресс-ЭхоКГ либо нагрузочной МРТ сердца) (G. Montalescot et al., 2013). Кроме того, перед тем как сделать выбор между реваскуляризацией миокарда и лекарственной терапией, у больных с СН ишемической этиологии необходимо оценить жизнеспособность сердечной мышцы. Так, реваскуляризацию миокарда будут рекомендовать пациентам с сохранной мышцей сердца и подходящей анатомией коронарных артерий. Лекарственной терапии отдадут предпочтение, если у больного с некротизированным миокардом

индуцировать его ишемию не удастся (K. Allman et al., 2002). Согласно выводам рандомизированного клинического испытания STICH у пациентов с тяжелой ишемической СН, которых распределили на группы реваскуляризации миокарда и оптимальной лекарственной терапии, жизнеспособность сердечной мышцы на общую смертность влияния не оказывает (R. Wopow et al., 2011). Выводы этой работы противоречат выводам более раннего метаанализа. В нем оценивали результаты ретроспективных исследований, в которых было продемонстрировано благоприятное влияние реваскуляризации миокарда на течение ишемической СН у больных с жизнеспособной сердечной мышцей (K. Allman et al., 2002). Несмотря на релевантность данных, полученных в исследовании STICH, работе присущ ряд ограничений (L. Pace et al., 1998; P. Perrone-Filardi, F. Pinto, 2012). Поэтому в современных рекомендациях у больных с СН ишемической этиологии показанием к реваскуляризации миокарда является жизнеспособность ЛЖ >10% (G. Montalescot et al., 2013). В то же время соотношение «риск/польза» такого подхода остается неизвестным.

Вне зависимости от конкретного метода визуализации золотым стандартом в оценке жизнеспособности сердечной мышцы является восстановление региональной сократимости в покое. В этом отношении ядерные методы (СПЕКТ, ПЭТ) обладают по сравнению с ЭхоКГ и МРТ сердца, которые оценивают инотропный резерв, большей чувствительностью, но меньшей специфичностью. Данные отличия могут оказаться значимыми у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, для которых предпочтительна ядерная визуализация (F. Piscione et al., 2003).

Оценка жизнеспособности миокарда посредством МРТ сердца основана на исследовании с помощью LGE трансмуральной локализации зон повреждения (R. Kim et al., 2000). Однако такой подход позволяет предсказать восстановление функциональной способности миокарда в той же мере, в какой это может сделать СПЕКТ (R. Kim et al., 2000; P. Perrone-Filardi et al., 1992). Иными словами, метод обладает высокой точностью, если участки миокардиального фиброза ограничены и захват СПЕКТ-агента остается сохранным. В то же время при промежуточной распространенности фиброза или промежуточной степени захвата СПЕКТ-агента чувствительность метода становится недостаточной (рис. 5).

Малая толщина стенки ЛЖ также ухудшает распознавание жизнеспособной мышцы сердца. Однако в 18% зон миокарда с дисфункцией и толщиной стенки в диастолу <6 мм выявляют лишь малую площадь повреждений (<50%). После реваскуляризации

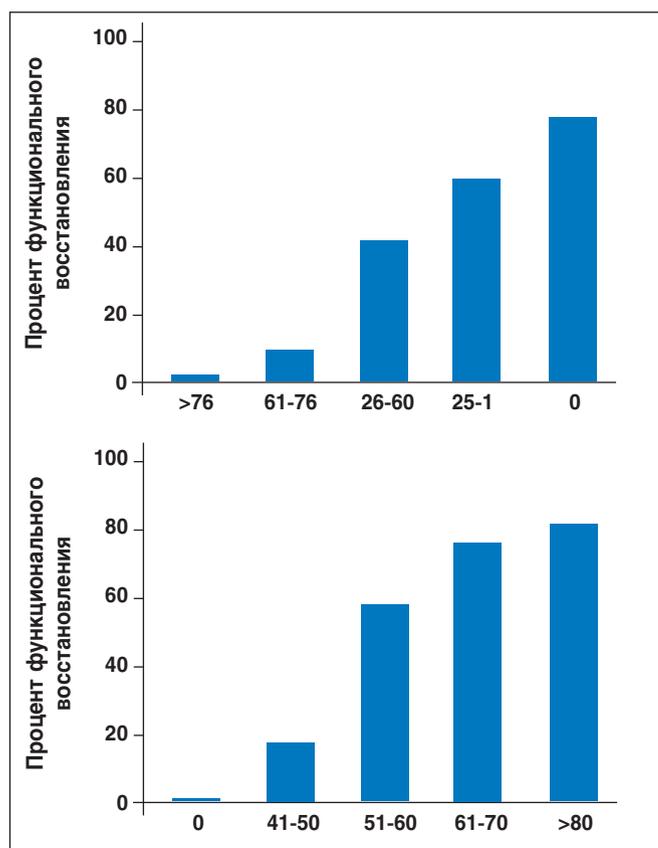


Рис. 5. Точность предикторов восстановления региональной функции ЛЖ при СН

Оценка повреждения по феномену LGE (левая диаграмма) позволяет предсказывать функциональное восстановление так же, как и с помощью ядерных методов (правая диаграмма). Распространенность феномена LGE выражена в процентах и отмечена на оси абсцисс левой диаграммы; распространенность захвата СПЕКТ-агента представлена в процентах и отмечена на оси абсцисс правой диаграммы. Точность предсказания восстановления функции ЛЖ в покое, выраженная в процентах от числа случаев функционального восстановления (% Fnx recovery), достаточно высока в тех сегментах миокарда, которые демонстрируют крайне ограниченное (<26%) распространение феномена LGE или абсолютно сохранный захват СПЕКТ-агента (>60%). Точность, с которой можно предсказать восстановление региональной функции ЛЖ в покое, ухудшается для зон с промежуточным распространением феномена LGE. То же самое наблюдается и при промежуточной интенсивности захвата СПЕКТ-агента. По R. Kim и соавт. (2000), с изменениями (левая диаграмма). По P. Perrone-Filardi и соавт. (1996), с изменениями (правая диаграмма).

в этих зонах возможно улучшение функции миокарда с восстановлением толщины его стенки (V. Mor-Avi et al., 2011).

Оценка жизнеспособности сердечной мышцы более информативна, чем исследование восстановления функции миокарда в покое. Действительно, реваскуляризация, не изменяя ФВ ЛЖ в покое, может, тем не менее, улучшить функционально-морфологический статус миокарда. Таким образом, восстановление сократимости сердечной мышцы — не единственный показатель, который позволяет

вполне адекватно оценить эффективность реваскуляризации миокарда.

У больных с систолической СН неишемического генеза МРТ сердца с LGE может предсказывать такие исходы, как смерть, вызванную любой причиной; госпитализацию, обусловленную СН; внезапную сердечную смерть; индуцированные желудочковые аритмии, а следовательно, и разряд ИКД (F. De Cobelli et al., 2006). Однако эту информацию нельзя использовать для выбора той или иной лечебной тактики. Сфера возможного применения неинвазивной визуализации в будущем заключается в отборе больных с СН для имплантации им устройств (ИКД, СРТ). Применение ЭхоКГ как метода, выявляющего пациентов с высокой эффективностью СРТ, сводится к оценке желудочковой асинхронии. В то же время ни один из 12 индексов асинхронии, изучавшихся в исследовании PROSPECT, не оказался достаточно точным, чтобы его можно было использовать в клинической практике (E. Chung et al., 2008). Так, у больных с СН и узкими комплексами QRS эхокардиографические признаки асинхронии не могут предсказать исход СРТ (F. Ruschitzka et al., 2013). Предполагают, что СРТ неэффективна, если электроды имплантируют в те миокардиальные зоны, которые большей частью некротизированы – об этом судят по феномену LGE (N. Marsan et al., 2009). Однако справедливость такого подхода никогда не проверяли в крупных многоцентровых исследованиях, и поэтому им не руководствуются при отборе больных на проведение СРТ.

Метайодобензилгуанин, меченный радиоактивным йодом-123 (123I-MIBG), позволяет оценить состояние симпатической иннервации (P. Perrone-Filardi et al., 2011). У больных с СН снижение миокардиального захвата 123I-MIBG является независимым предиктором желудочковых аритмий, внезапной сердечной смерти и разряда ИКД (A. Jacobson et al., 2010). Тем не менее 123I-MIBG как метод, позволяющий отбирать пациентов для установки ИКД, в современные рекомендации пока что не вошел (J. McMurray et al., 2012; K. Dickstein et al., 2010). В дальнейшем, вероятно, стоило бы выяснить, способны ли визуализирующие методы, которые оценивают иннервацию сердца и основаны на применении 123I-MIBG либо иных принципах, выявлять больных, относящихся к группе высокого риска и имеющих легкую/умеренную систолическую дисфункцию миокарда (ФВ ЛЖ >35%), но пока не рассматривающихся в качестве кандидатов на установку ИКД.

Динамическая кардиовизуализация при СН

Больные с СН нуждаются в постоянном наблюдении, цель которого состоит в том, чтобы своевременно

распознать субклинические нарушения гемодинамики и благодаря этому снизить риск повторных госпитализаций и летального исхода. У стабильных пациентов с СН необходимость регулярного исследования функции ЛЖ должного обоснования еще не получила. Единственными предикторами благоприятного прогноза СН, которые можно получить с помощью визуализирующих методов, являются положительная динамика на фоне терапии ФВ ЛЖ, а также его конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (D. Kramer et al., 2010). Если объемы ЛЖ снижаются хотя бы на 10-15% от исходных значений, это указывает на эффективность СРТ и предсказывает улучшение прогноза (C. Yu et al., 2010). Таким образом, повторная оценка функции ЛЖ вполне обоснована при отрицательной динамике или имплантации устройства для СРТ. Кроме того, функцию ЛЖ исследуют в динамике у больных, получающих химиотерапию, в частности после введения половины кумулятивной дозы антрациклиновых производных, а также до назначения каждой последующей дозы препарата (L. Oreto et al., 2012).

Перспективы: мультимодальная визуализация при СН

Под мультимодальной визуализацией понимают неинвазивный комбинированный подход, позволяющий изучать анатомические, морфологические и функциональные показатели. Дополнительные опции визуализации могут применяться раздельно либо одновременно, с помощью гибридных систем. Так, гибридные SPECT-КТ и ПЭТ-КТ позволяют исследовать анатомические и функциональные особенности коронарного стеноза (A. Flotats et al., 2011), тогда как ПЭТ/МРТ сердца были недавно внедрены для интегративной оценки метаболических, перфузионных, структурных и функциональных особенностей миокарда (C. Rischpler et al., 2013).

Несмотря на очевидную привлекательность идеи мультимодального подхода, его ценность для клиники и соотношение «стоимость/эффективность» у пациентов с СН пока неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

При СН успех кардиовизуализации определяется как ее способностью решать конкретные клинические задачи, так и профессионализмом специалистов. Адекватность использования этих методов зависит, во-первых, от понимания преимуществ и недостатков кардиовизуализации, а во-вторых – от умения использовать ее результаты для выбора правильной тактики ведения больных.

Подготовил Глеб Данин ■



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ "Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ
Асоціація кардіологів України
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності

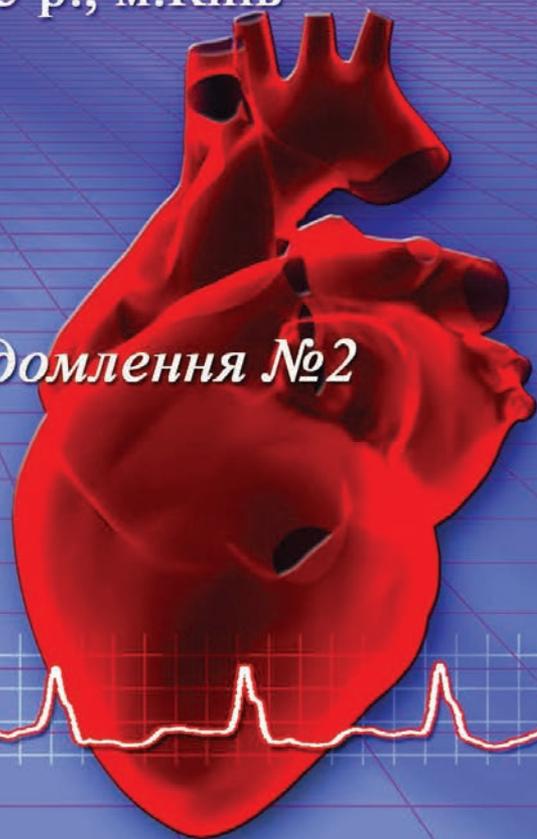


V науково-практична конференція
Української асоціації фахівців з серцевої недостатності

Серцева недостатність як міжфахова проблема: здобутки та перспективи

23-24 квітня 2015 р., м.Київ

Інформаційне повідомлення №2





Небилет®

небиволол

**β-блокатор III поколения
с вазодилатирующими свойствами¹**



PC № UA/9136/01/01

Сокращенная инструкция по медицинскому использованию препарата Небилет®

Состав. Действующее вещество: 1 таблетка содержит небиволол (в виде небиволола гидрохлорида) 5 мг.

Показания. Эссенциальная артериальная гипертензия. Стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, в качестве дополнения к стандартным методам лечения больных в возрасте от 70 лет.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам; печеночная недостаточность или ограничение функции печени; острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом; синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, АВ-блокада II-III степени (без искусственного водителя ритма); бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; нелеченная феохромоцитома; метаболический ацидоз; брадикардия, артериальная гипотензия; тяжелые нарушения периферического кровообращения.

Применение. Эссенциальная артериальная гипертензия.

Взрослым пациентам принимать 1 таблетку НЕБИЛЕТА® (5 мг небиволола) в сутки, по возможности в одно и то же время. Препарат можно принимать во время еды. Гипотензивный эффект становится явным через 1-2 недели лечения, но иногда оптимальное действие наблюдается только через 4 недели.

Побочные реакции. При артериальной гипертензии. Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$): головная боль, головокружение, парестезии, одышка, запор, тошнота, диарея, повышенная утомляемость, отеки. Побочные реакции, которые встречаются иногда ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) и очень редко ($\geq 1/10000$) приведены в инструкции.

Производитель: БЕРЛИН-ХЕМИ АГ. Темпельховер Вег 83, 12347 Берлин, Германия.

Для получения полной информации обращайтесь к инструкции по медицинскому использованию препарата от 25.11.2013 № 1009.

1. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different-Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 18, 2009: 1491-8.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представительство производителя в Украине – Берлин-Хеми АГ
Адрес: Киев, ул. Березняковская, 29
Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Клініко-фармакодинамічні ефекти внутрішньовенної діуретичної терапії торасемідом та фуросемідом у пацієнтів з декомпенсованою ХСН

Л.Г. Воронков, Г.Є. Дудник, А.В. Ляшенко, Л.П. Паращенко, Н.А. Ткач

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Ефективне та безпечне подолання епізодів декомпенсації кровообігу, які з певною періодичністю виникають практично в будь-якого пацієнта з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), є одним із ключових завдань допомоги цій категорії хворих. Внутрішньовенне застосування петльових діуретиків залишається наріжним каменем стратегії подолання клінічної декомпенсації при ХСН, але у той же час пов'язане з ризиком виникнення побічних ефектів, до яких, зокрема, належать зниження рівня артеріального тиску (АТ), зменшення концентрації K^+ у плазмі, підвищення рівня сечової кислоти та іноді глюкози в крові [1]. В Україні доступні внутрішньовенні форми двох петльових діуретиків – торасеміду і фуросеміду. Першому з них притаманні так звані плейотропні ефекти (антиальдостеронова дія, блокування ефектів ангіотензину II), а також тривала фармакодинамічна дія [2-4], зважаючи на що, логічно очікувати певних відмінностей клініко-гемодинамічних та метаболічних ефектів зазначених препаратів. Переважну кількість наукових даних стосовно порівняння застосування цих двох лікарських засобів у хворих на ХСН отримано для їх таблетованих форм [5-8]. Тому метою цього дослідження стало порівняння основних клініко-гемодинамічних ефектів торасеміду та фуросеміду у стаціонарних пацієнтів із тяжкою ХСН та показаннями до внутрішньовенної діуретичної терапії.

Клінічна характеристика пацієнтів та схема проведення дослідження

У дослідженні взяли участь 34 хворих на декомпенсовану ХСН (усі за NYHA ФК), зумовлену ішемічною хворобою серця (ІХС), у стані гіперволемії, які були госпіталізовані у відділення серцевої недостатності ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: 1) гостра декомпенсована серцева недостатність за наявності раніше діагностованої ХСН; 2) вік 30-80 років. У дослідженні не брали участь пацієнти віком <30 та >80 років, із систолічним АТ (САТ) <90 мм рт. ст., клапанними стенозами, міокардитами, гіпертрофічною кардіоміопатією, рестриктивними ураженнями міокарда, гострим коронарним синдромом, гострою тромбоемболією гілок легеневої артерії, інфекційною патологією, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) у фазі загострення, подагрою, цукровим діабетом у фазі декомпенсації. Також у дослідження не включалися хворі, що отримували внутрішньовенну діуретичну терапію та/або тiazидові діуретики в останні два тижні.

Пацієнтів методом випадкового вибору було розділено на дві однакові за кількістю групи, у 1-й було ініційовано внутрішньовенну терапію торасемідом (Трифас, Berlin-Chemie AG), у 2-й – фуросемідом. Групи були співставними за основними клініко-демографічними характеристиками та структурою лікування (табл.). Торасемід вводили внутрішньовенно інфузійно у дозі 11-20 мг, за необхідності – до 40 мг, фуросемід внутрішньовенно – 40-80 мг, за необхідності – до 160 мг.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану письмову згоду на участь у ньому. У всіх пацієнтів проведено загальне клінічне обстеження, виконано рутинну електрокардіограму (ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ), стандартні лабораторні тести. Торасемід або фуросемід призначали з першого дня перебування у стаціонарі.

У процесі реалізації протоколу дослідження, тривалість якого становила 5 днів, щоденно оцінювалися такі показники: добовий діурез, маса тіла, рівні САТ та діастолічного АТ (ДАТ) (до внутрішньовенного введення препарату, тоді через 1, 4 та 6 год) інтенсивність

Таблиця. Основні клініко-демографічні, гемодинамічні показники та структура супутнього лікування в обстежених групах

Показник	1-ша група (торасемід, n=17)	2-га група (фуросемід, n=17)	p
Чоловіки, n (%)	13 (76,0)	13 (76,0)	1,00
Вік, років	62,8±2,3	64,8±1,9	0,53
Перенесений ІМ, n (%)	5 (29,4)	5 (29,4)	1,00
Постійна/персистуюча ФП, n (%)	9 (52,9)	11 (64,7)	0,37
ФВ ЛШ, %	28,8	35,00	0,09
САТ, мм рт. ст.	130,2±4,8	131,2±4,5	0,87
СТЛА, мм рт. ст.	54,7±2,9	53,4±4,1	0,79
Бета-блокатори, n (%)	14 (82,3)	15 (88,2)	0,68
Інгібітори АПФ, n (%)	10 (58,8)	14 (82,3)	0,20
Спіронолактон, n (%), його добова доза, мг	17 (100,0) 51,4±5,0	17 (100,0) 53,3±5,4	1,000 0,80

Примітки: ФП – фібриляція передсердь; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ІМ – інфаркт міокарда.

задишки за шкалою Лікерта (щоденно), рівень K^+ , Na^+ (у 1-й, 3-й та 5-й день), а також глюкози (у 1-й, 3-й, 5-й день) у плазмі крові (табл.).

Статистична обробка

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel та пакета прикладних програм STATISTICA v.6.0., StatSoft, USA (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics, Survival Analysis).

Результати та їх обговорення

Показники діуретичної відповіді на торасемід переважали такі на фуросемід упродовж 4 із 5 діб спостереження, причому достовірно більший об'єм сечі на тлі лікування торасемідом мав місце у 1-й, 3-й та 5-й день лікування (рис. 1). При цьому у пацієнтів, що отримували торасемід, спостерігали доволі низьку варіабельність добової діуретичної відповіді

від доби до доби з максимальним наростанням значень добового діурезу на 5-й день (рис. 1). Натомість крива добового діурезу на тлі лікування фуросемідом демонструє значно більшу варіабельність сечогінної відповіді з найбільш суттєвим зниженням діурезу порівняно з торасемідом на 5-й день спостереження (рис. 1). Цьому відповідали менші абсолютні значення втрати маси тіла за період лікування в групі фуросеміду (2,70 кг) порівняно з такими показниками в групі торасеміду (3,61 кг).

Наведені дані добре узгоджуються з даними про недостатню прогнозованість діуретичної відповіді на фуросемід, яку пов'язують з індивідуальним сприйняттям його фармакокінетики та зниженням чутливості до цього препарату при повторних введеннях [9, 10], однією з причин якої вважають притаманний фуросеміду феномен постдіуретичної затримки іонів Na^+ , який розглядають як потенційний чинник ушкодження тубуло-інтерстиціального апарату нирок [11, 12].

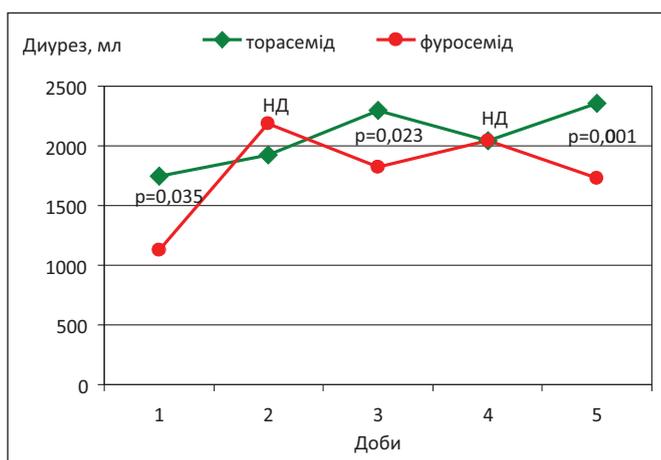


Рис. 1. Динаміка добового діурезу на фоні лікування торасемідом та фуросемідом

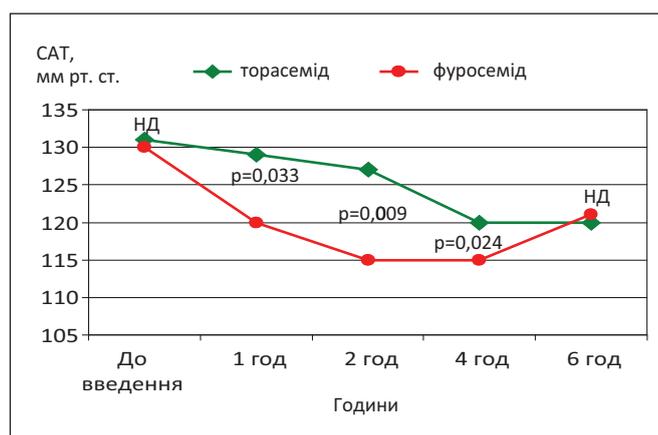


Рис. 2. Динаміка систолічного артеріального тиску в першу добу впродовж 6 год після введення торасеміду та фуросеміду

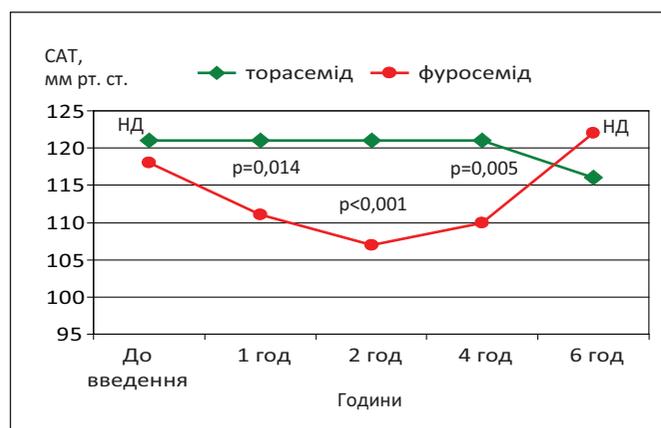


Рис. 3. Динаміка систолічного артеріального тиску у другу добу впродовж 6 год після введення торасеміду та фуросеміду

Можливою причиною дещо менш інтенсивної діуретичної відповіді на фуросемід у нашому дослідженні можна назвати більш суттєве зниження САТ упродовж перших годин після його введення (рис. 2, 3), що може призводити до зниження фільтраційного тиску в нирках. Введення ж торасеміду супроводжувалося значно меншими змінами рівнів САТ (рис. 2, 3).

Навіть незважаючи на супутній прийом терапевтично адекватних співставних доз спіронолактону (табл.), що стандартно застосовувався у пацієнтів як калійзберігаючий засіб, на фоні лікування фуросемідом спостерігали достовірне зниження рівня K^+ у плазмі крові порівняно з групою торасеміду, в якій рівень K^+ навіть дещо зріс (рис. 4).

Рівні задишки за шкалою суб'єктивної самооцінки Лікерта в обох групах за період спостереження достовірно та у співставній мірі знизилися (у 1-й – з $8,10 \pm 0,27$ до $4,8 \pm 0,31$ бала, $p=0,030$; у 2-й – з $8,60 \pm 0,23$ до $5,01 \pm 0,40$, $p=0,42$). Також немає значущих відмінностей у групах рівнів сечової кислоти ($p>0,5$) та глюкози у крові ($p>0,5$). Останній результат можна розцінювати як очікуваний, зважаючи на короткий термін лікування гострої декомпенсації кровообігу, який, скоріше за все, є недостатнім для появи метаболічних змін, що можуть виникати на тлі діуретичної терапії.

Висновки

1. У пацієнтів з декомпенсованою ХСН, госпіталізованих із клінічними ознаками гіперволемії, внутрішньовенна терапія торасемідом (Трифас, Berlin-Chemie AG) чинить більш виразну та більш стабільну порівняно з внутрішньовенним введенням фуросеміду діуретичну дію.

2. Порівняно з відповідною терапією фуросемідом, парентеральне лікування зазначеної категорії

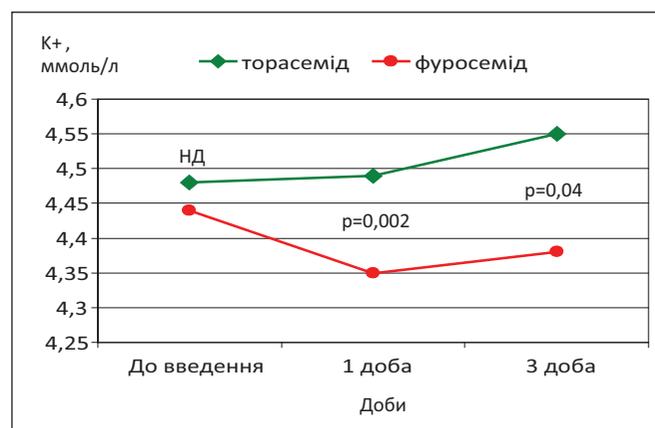


Рис. 4. Динаміка рівня K^+ у плазмі крові на фоні введення торасеміду та фуросеміду

пацієнтів торасемідом супроводжується менш значним зниженням АТ упродовж перших 4 год після введення препарату та відсутністю зменшення рівня K^+ у плазмі крові.

3. Результати проведеного дослідження обґрунтовують доцільність застосування внутрішньовенної форми торасеміду (Трифас) як діуретичної стратегії першого ряду пацієнтів із ХСН, госпіталізованих у стаціонар із клінічними явищами декомпенсації кровообігу.

Література

- Opie L., Kaplan N. Diuretics In: Drugs for the Heart / Eds.: Opie L.H., Gersh B.J. / Saunders, Philadelphia. – 2009. – P. 88-111.
- Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosterone effects of torasemide // Eur. J. Pharm. – 1991. – Vol. 205. – P. 145-150.
- Kido H., Ohtaki J. Torasemide: a review of its pharmacological and clinical profile // Folia Pharmacol. Jpn. J. Nippon Yakurigaku Zasshi. – 2001. – Vol. 118. – P. 97-105.
- Brater D.C. Clinical pharmacology of loop diuretics // Drugs., 1991, V. 41 (Suppl. 3), P. 14-22.
- Piesche L., Bolke T. Comparative clinical trial investigating possible interactions of torasemide (20 mg o.d.) or furosemide (40 mg o.d.) in patients with congestive heart failure. In.: Puschett J.B., Greenberg A., Editors. Diuretics IV: chemistry, pharmacology and clinical applications. – Amsterdam: Elsevier science Publishers. – 1993. – P. 267-270.
- Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects on torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // Circulation J. – 2003. – Vol. 67. – P. 384-390.
- Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Amer. J. Med. – 2001. – Vol. 111. – P. 513-520.
- Cosin J., Diez J., on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4. – P. 507-513.
- Brather D.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in health and disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22 (Suppl. 3). – P. 24-31.
- Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Патарая С.А. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности фармакологии и клиническая эффективность при сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность (РФ). – 2010. – Т. 11. – № 5 (61). – С. 294-300.
- Rosyn M.I., Cavallero S., Della Penna S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70 (8). – P. 1439-1446.
- Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // Сердечная недостаточность (РФ). – 2012. – Т. 13. – № 4. ■

Ивабрадин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уменьшение симптомов и улучшение качества жизни в реальной клинической практике

*C. Zugck, P. Martinka, G. Stockl,
Германия*

Введение

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2] и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [3] повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности. Получены убедительные доказательства того, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижение повышенной ЧСС улучшает прогноз [4, 5]. Основными лекарственными препаратами, снижающими ЧСС, являются бета-блокаторы (ББ). Они уменьшают нагрузку на ЛЖ, подавляют адренергические стимулы, уменьшают ремоделирование сердца и благодаря этим эффектам снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. На этом основании международные руководства на протяжении многих лет рекомендовали назначать ББ в качестве стандартной терапии ХСН [7].

Тем не менее следует отметить, что у многих пациентов, получающих ББ, ЧСС остается повышенной даже в случае оптимизации дозировки [8, 9]. Также значительное количество больных имеют противопоказания к назначению ББ или не могут их принимать вследствие развития непереносимых побочных эффектов. В качестве альтернативного ЧСС-снижающего агента на протяжении многих лет применяется ивабрадин. Ивабрадин снижает ЧСС путем селективного ингибирования If-тока по ионным каналам пейсмекерных клеток синусно-предсердного узла. У пациентов с хронической стабильной стенокардией ивабрадин проявляет антиишемический и антиангинальный эффекты, сравнимые с таковыми ББ [10] и блокаторов кальциевых каналов [11].

В исследовании SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If-inhibitor ivabradine Trial) было установлено, что у пациентов с ХСН и повышенной ЧСС (≥ 70 уд/мин) ивабрадин улучшает сердечно-сосудистые исходы по сравнению с плацебо [12]. Риск наступления комбинированной конечной точки, включавшей все случаи сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации СН, статистически значимо снижался на 18%. Примечательно, что это снижение риска достигалось на фоне оптимальной фармакотерапии, которая рекомендуется руководствами по СН, в том числе терапии, включавшей назначение ББ.

Субанализ исследования SHIFT показал, что пациенты с исходной ЧСС ≥ 75 уд/мин получают значительную пользу от лечения ивабрадином по сравнению с плацебо в отношении всех заранее определенных конечных точек, в том числе общей смертности, смертности от СН, госпитализаций вследствие декомпенсации СН [13].

На основании этих результатов Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) одобрило применение ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и ЧСС в покое ≥ 75 уд/мин в монотерапии и в комбинации с ББ.

Согласно недавно полученным данным в Европе частота назначения ивабрадина больным со сниженной ФВ ЛЖ остается на низком уровне, при том что и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), и ББ широко используются [9].

Таким образом, результаты исследований, которые бы позволили проанализировать применение ивабрадина в повседневной клинической практике, все еще ограничены.

С учетом этого было проведено проспективное неинтервенционное открытое многоцентровое исследование INTENSIFY (Practical daily effectiveness and Tolerance of ivabradine in chronic Systolic heart Failure in Germany), целью которого было проанализировать данные по назначению и переносимости ивабрадина в амбулаторных условиях у пациентов с ХСН, наблюдающихся кардиологами, врачами общей практики, специализирующимися на СН, и терапевтами. Главной задачей было оценить влияние ивабрадина на снижение ЧСС, уменьшение симптомов ХСН и улучшение качества жизни пациентов.

Методы

Пациенты с хронической систолической СН, соответствовавшие критериям для назначения ивабрадина согласно одобренным показаниям или европейским рекомендациям [7] (синусовый ритм, II-IV ФК по NYHA, ЧСС в покое ≥ 75 уд/мин), включались в исследование лечащими врачами (кардиологами, врачами общей практики – специалистами по СН и терапевтами) в амбулаторных условиях.

Было запланировано три визита: при включении в исследование (первый визит), контрольный визит через 4 нед (второй визит) и заключительное обследование через 4 мес (третий визит).

Все данные пациентов регистрировались в стандартизированных индивидуальных картах.

Все процедуры проводились согласно этическим стандартам соответствующего комитета по исследованиям у людей (локального или национального) и Хельсинской декларации 1975 г., пересмотренной в 2000 и 2008 гг. У всех пациентов, включаемых в исследование, получено информированное согласие. Исследование было одобрено Независимой комиссией по этике г. Фрайбурга, Германия (FEKI) и зарегистрировано на controlled-trials.com под номером ISRCTN12600624.

После получения информированного согласия во время первого визита регистрировали демографические характеристики, болезнь-специфические данные медицинского анамнеза, информацию о сопутствующих заболеваниях и причинах назначения ивабрадина. Затем пациенты получали ивабрадин в гибких дозировках на протяжении 4-месячного периода. Рекомендованная стартовая доза составляла 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте 75 лет и старше). При необходимости на втором визите доза могла быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки.

СН клинически документировали на каждом визите путем регистрации ЧСС, симптомов,

признаков декомпенсации (значимых амбулаторных признаков застоя, таких как периферические отеки, усугубление одышки, развитие асцита и т.д.), ФВ ЛЖ, оценки сопутствующей медикаментозной терапии и качества жизни по опроснику EQ-5D.

На третьем визите для определения общей частоты ответа на лечение ивабрадином оценивали терапевтический ответ: достижение ЧСС < 70 уд/мин или абсолютное снижение ЧСС по крайней мере на 10 уд/мин, что согласуется с текущими рекомендациями по СН Европейского общества кардиологов (ESC) относительно назначения ивабрадина [7] и соответствует критериям включения в исследование SHIFT (≥ 70 уд/мин) [12].

При анализе сопутствующих препаратов особое внимание уделяли применению ББ, в том числе их установленным целевым дозам (метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут).

С целью оценки статуса терапии ББ пациентов разделили на три подгруппы в зависимости от исходной дозы ($< 50\%$, $50-99\%$, $\geq 100\%$ целевой дозы).

Еще три подгруппы были выделены на основании исходной ЧСС (т.е. ЧСС до назначения ивабрадина; < 75 , $75-84$ и ≥ 85 уд/мин).

В отдельной подгруппе больных на каждом визите определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Все неблагоприятные события на протяжении периода исследования должны были вноситься лечащим врачом в специальную регистрационную форму на каждом визите (через 4 нед и 4 мес).

Учитывая неинтервенционный дизайн исследования без предопределенной статистической нулевой гипотезы, для анализа результатов использовали методы описательной статистики. Данные представляли в виде средних \pm стандартное отклонение для непрерывных переменных и количества пациентов и/или процентов для категориальных переменных. В исходный анализ и анализ эффективности включали всех пациентов, в отношении которых имелись полные данные с указанием возраста и пола (когорта полного анализа), а в анализ безопасности и переносимости – всех пациентов с любыми документированными данными (когорта безопасности). Статистический анализ данных осуществлял независимый статистический институт (Metronomia Clinical Research GmbH, г. Мюнхен, Германия).

Все статистические расчеты проводили с использованием программного обеспечения SAS® (версия 9.3 для Microsoft Windows; SAS Institute Inc., США).

Результаты

В целом в 694 клинических центрах Германии в исследование были включены 1956 пациентов с ХСН. Средняя продолжительность наблюдения составила $126 \pm 24,4$ дня; средний возраст пациентов – $67 \pm 11,7$ года, доля мужчин – 56,9%.

Диагноз ХСН был установлен более чем за 6 мес до включения у 85,4% пациентов, более чем за 3 мес – у 14,6% больных. Ишемическую этиологию ХСН имели 62,4% участников, неишемическую – 31,7% и смешанную – 5,8%. Практически все пациенты (97,9%) имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание, чаще всего артериальную гипертензию (85,1%), гиперлипидемию (60,3%), сахарный диабет (38,0%) и бронхиальную астму/хроническое обструктивное заболевание легких – ХОЗЛ (27,0%; табл. 1).

В качестве сопутствующей терапии 77,8% пациентов принимали ББ (32,7% – метопролол, 27,7% – бисопролол, 8,5% – небиволол и 6,6% – карведилол).

При этом 19,9% больных получали ББ в целевой или более высокой дозе, 55,8% пациентов – в дозе $\geq 50\%$, но $< 100\%$ от целевой и 24,3% пациентов – в дозе $< 50\%$ от целевой (табл. 2).

Средняя суточная доза метопролола составляла 103,7 мг, бисопролола – 6,2 мг, небиволола – 5,4 мг и карведилола – 27,7 мг (табл. 3).

За исключением более низкой суточной дозы метопролола в подгруппе с низкой ЧСС, отсутствовали значимые различия между пациентами с низкой (< 75 уд/мин), умеренно повышенной (75–84 уд/мин) и высокой исходной ЧСС (≥ 85 уд/мин).

В подгруппе с низкой ЧСС по сравнению с подгруппами с умеренно повышенной и высокой ЧСС было больше пациентов, получающих ББ в дозе $< 50\%$ от целевой, и меньше больных, которые принимали ББ в целевой или более высокой дозе (табл. 3). Помимо ББ, пациенты получали ИАПФ или БРА (83%), диуретики (61%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР (18%), сердечные гликозиды (8%), аспирин (58%) и статины (56%).

Наиболее частой причиной назначения ивабрадина было недостаточное снижение ЧСС на фоне приема ББ (74,6% пациентов), затем следовали плохая переносимость физических нагрузок (43,6%) и непереносимость высоких доз ББ (40,5%).

90,4% больных начали лечение ивабрадином с дозы 5 мг, 9,3% – с дозы 2,5 мг и 0,2% – с дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. На третьем визите 44,1, 52,4 и 3,5% пациентов принимали препарат в дозе 5 мг, 7,5 мг и 2,5 мг соответственно.

Средняя продолжительность терапии ивабрадином составила $123,4 \pm 28,1$ дня.

У 4,4% больных препарат был отменен по различным причинам (из них у 50,0% – по желанию пациента, у 14,1% – вследствие недостаточной эффективности, у 15,4% – из-за отсутствия комплайенса, у 29,5% – по другим причинам).

Средняя ЧСС пациентов снизилась с исходных $85 \pm 11,8$ уд/мин до $72 \pm 9,9$ уд/мин через 1 мес с дальнейшим снижением до $67 \pm 8,9$ уд/мин через 4 мес на третьем визите (рис. 1). Отмечено относительно большее снижение ЧСС у пациентов с более высокой исходной ЧСС. Ответ на лечение ивабрадином (достижение ЧСС < 70 уд/мин или абсолютное снижение ЧСС по крайней мере на 10 уд/мин на третьем визите) зафиксирован у всех пациентов.

На момент включения I ФК СН по классификации NYHA наблюдался у 9,6% пациентов, II ФК – у 51,1%, III ФК – у 37,2% и IV ФК – у 2,1% больных. В ходе исследования относительное количество пациентов с III или IV ФК по NYHA уменьшилось за счет увеличения количества больных с I или II ФК по NYHA. На третьем визите 24,0% пациентов были отнесены к I ФК, 60,5% – ко II ФК, 14,8% – к III ФК и 0,7% – к IV ФК по NYHA (рис. 2).

Изменение класса по NYHA было сопоставимым во всех подгруппах, сформированных в зависимости от исходной ЧСС.

В начале исследования 26,6% больных имели ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. На третьем визите количество таких пациентов сократилось до 17,4% (рис. 3). При этом подгруппы пациентов с разной исходной ЧСС существенно не различались ни по исходной ФВ ЛЖ, ни по изменению этого показателя.

На первом визите признаки декомпенсации, такие как периферические отеки, одышка и т.д., присутствовали у 22,7% больных. На последнем визите эти цифры снизились до 5,4% (рис. 3). Пациентов с признаками декомпенсации было несколько меньше на всех трех визитах в подгруппе больных с исходной ЧСС < 75 уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более высокой исходной ЧСС.

Концентрация ВНР, которую в динамике определяли у 360 пациентов, на момент включения превышала пороговое значение 400 мг/мл у 53,9% участников; на заключительном визите количество таких больных уменьшилось до 26,7% (рис. 4).

Уменьшение признаков декомпенсации и значений ВНР в конце исследования наблюдалось

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Мужчины, n=1104 (56,9%)	Женщины, n=837 (43,1%)	Всего, n=1941 (100%)
Средний возраст	66±11,2	68±12,3	67±11,7
<65 лет	470 (42,6%)	280 (33,5%)	750 (38,6%)
65-80 лет	538 (48,7%)	429 (51,3%)	967 (49,8%)
>80 лет	96 (8,7%)	128 (15,3%)	224 (11,5%)
ИМТ, кг/м²	29±4,6	28±5,3	29±4,9
Длительность заболевания	1031 (100,0%)	769 (100,0%)	1800 (100,0%)
>3 мес	161 (15,6%)	102 (13,3%)	263 (14,6%)
>6 мес	870 (84,4%)	667 (86,7%)	1537 (85,4%)
Этиология заболевания	1094 (100,0%)	825 (100,0%)	1919 (100,0%)
ишемическая	740 (67,6%)	458 (55,5%)	1198 (62,4%)
неишемическая	281 (25,7%)	328 (39,8%)	609 (31,7%)
смешанная	73 (6,7%)	39 (4,7%)	112 (5,8%)
ФВ ЛЖ	982 (100,0%)	722 (100,0%)	1704 (100,0%)
≤35%	282 (28,7%)	171 (23,7%)	453 (26,6%)
>35%	700 (71,3%)	551 (76,3%)	1251 (73,4%)
Признаки декомпенсации	1087 (100,0%)	830 (100,0%)	1917 (100,0%)
да	848 (78,0%)	633 (76,3%)	1481 (77,3%)
нет	239 (22,0%)	197 (23,7%)	436 (22,7%)
BNP	214 (100,0%)	146 (100%)	360 (100,0%)
≤400 пг/мл	99 (46,3%)	67 (45,9%)	166 (46,1%)
>400 пг/мл	115 (53,7%)	79 (54,1%)	194 (53,9%)
ФК по NYHA	1094 (100,0%)	827 (100,0%)	1921 (100,0%)
I	97 (8,9%)	87 (10,5%)	184 (9,6%)
II	576 (52,7%)	405 (49,0%)	981 (51,1%)
III	400 (36,6%)	315 (38,1%)	715 (37,2%)
IV	21 (1,9%)	20 (2,4%)	41 (2,1%)
ЧСС, уд/мин (n=1929)	85±11,7	86±11,9	85±11,8
ЭКГ			
Синусовый ритм	922 (83,5%)	695 (83,0%)	1617 (83,3%)
Фибрилляция предсердий	104 (9,4%)	89 (10,6%)	193 (9,9%)
АВ-блокада	70 (6,3%)	32 (3,8%)	102 (5,3%)
Пейсмекер	79 (7,2%)	25 (3,0%)	104 (5,4%)
ИКД	60 (5,4%)	10 (1,2%)	70 (3,6%)
КРТ	14 (1,3%)	8 (1,0%)	22 (1,1%)
Сопутствующие заболевания			
Любое	1080 (97,8%)	821 (98,1%)	1901 (97,9%)
Артериальная гипертензия	932 (84,4%)	719 (85,9%)	1651 (85,1%)
Диабет	419 (38,0%)	319 (38,1%)	738 (38,0%)
Дислипидемия	707 (64,0%)	463 (55,3%)	1170 (60,3%)
Курение	286 (25,9%)	102 (12,2%)	388 (20,0%)
Астма	60 (5,4%)	90 (10,8%)	150 (7,7%)
ХОЗЛ	246 (22,3%)	129 (15,4%)	375 (19,3%)
Депрессия	133 (12,0%)	164 (19,6%)	297 (15,3%)
Инсульт/ТИА	67 (6,1%)	43 (5,1%)	110 (5,7%)
Болезнь печени	33 (3,0%)	14 (1,7%)	47 (2,4%)
Почечная недостаточность	122 (11,1%)	93 (11,1%)	215 (11,1%)
Злокачественное новообразование	31 (2,8%)	23 (2,7%)	54 (2,8%)
Апноэ сна	77 (7,0%)	30 (3,6%)	107 (5,5%)

Примечание: АВ – атриовентрикулярная, ИМТ – индекс массы тела, КРТ – кардиальная ресинхронизирующая терапия, ЭКС – электрокардиография, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2. Терапия ББ при включении в исследование

ББ/доза	Мужчины (n=1104)	Женщины (n=837)	Всего (n=1941)
Любой	893 (80,9%)	617 (73,7%)	1510 (77,8%)
Метопролол	387 (35,1%)	248 (29,6%)	635 (32,7%)
Бисопролол	307 (27,8%)	231 (27,6%)	538 (27,7%)
Небиволол	101 (9,1%)	64 (7,6%)	165 (8,5%)
Карведилол	76 (6,9%)	52 (6,2%)	128 (6,6%)
Другой	48 (4,3%)	37 (4,4%)	85 (4,4%)
% целевой дозы*	768 (100,0%)	535 (100,0%)	1303 (100,0%)
<50%	173 (22,5%)	144 (26,9%)	317 (24,3%)
50-99%	434 (56,5%)	293 (54,8%)	727 (55,8%)
≥100%	161 (21,0%)	98 (18,3%)	259 (19,9%)

*Целевые дозы ББ: метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут.

Таблица 3. Средние суточные дозы ББ по отношению к целевым дозам и ЧСС в покое

Доза ББ	<75 уд/мин (n=297)	75-84 уд/мин (n=643)	≥85 уд/мин (n=989)	Всего (n=1941)
Средняя доза, мг/сут (n=1345)				
Метопролол	95,8±49,32	105,2±46,20	104,4±53,48	103,7±50,67
Бисопролол	6,9±3,32	6,1±2,64	6,1±2,65	6,2±2,77
Небиволол	5,3±2,21	5,4±1,75	5,5±2,14	5,4±1,98
Карведилол	29,5±19,79	29,5±19,79	27,6±16,02	27,7±17,04
% целевой дозы*	177 (100,0%)	459 (100,0%)	658 (100,0%)	1303 (100,0%)
<50%	55 (31,1%)	101 (22,0%)	160 (24,3%)	317 (24,3%)
50-99%	82 (46,3%)	271 (59,0%)	367 (55,8%)	727 (55,8%)
≥100%	40 (22,6%)	87 (19,0%)	131 (19,9%)	259 (19,9%)

*Целевые дозы ББ: метопролол 190 мг/сут, бисопролол и небиволол 10 мг/сут, карведилол 100 мг/сут.

во всех подгруппах, сформированных в зависимости от исходной ЧСС.

Средняя суммарная оценка качества жизни по опроснику EQ-5D, при включении составлявшая $0,64 \pm 0,28$, на третьем визите улучшилась до $0,79 \pm 0,21$.

Аналогичное улучшение отмечалось и по визуальной аналоговой шкале EQ-5D (рис. 5) с сопоставимыми результатами во всех трех подгруппах ЧСС.

В целом по крайней мере одно неблагоприятное событие было зарегистрировано у 2,9% пациентов, получавших ивабрадин. На протяжении 4 мес наблюдения умерли 0,3% больных; этот показатель соответствует популяции амбулаторных пациентов низкого риска. Чаще всего отмечались кардиальные неблагоприятные события (1,4%), а также события со стороны нервной системы

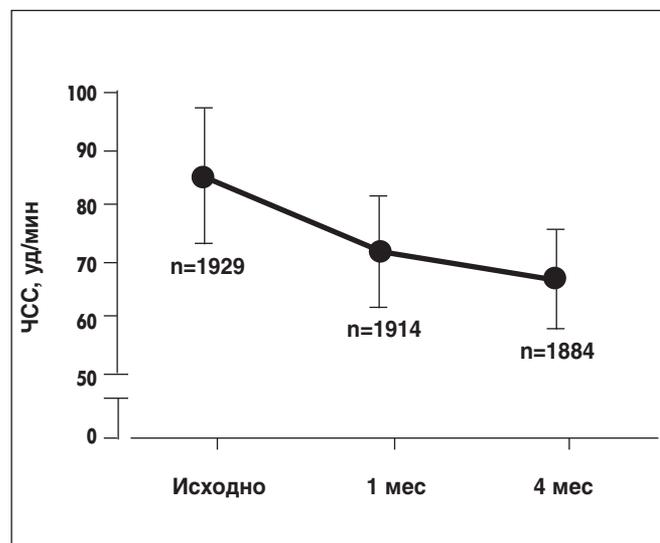


Рис. 1. Динамика средней ЧСС в покое при лечении ивабрадином

(0,5%) и глазного аппарата (0,5%). Брадикардия, выявленная у 0,3% пациентов (n=5), в подгруппе с исходной ЧСС <75 уд/мин развивалась чаще, чем в двух других подгруппах с более высокой исходной ЧСС (1,0 vs 0% и 0,2% соответственно).

На заключительном визите врачи оценили эффективность ивабрадина как очень хорошую у 54,9% пациентов и как хорошую – у 41,5% больных.

Пациентов, эффективность лечения которых была оценена как очень хорошая, было несколько больше в подгруппе с исходной ЧСС >85 уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более низкой исходной ЧСС (58,4 vs 51,5% и 50,2% соответственно). Переносимость врачи оценили как очень хорошую у 68,2% и как хорошую – у 31% больных. Пациентов, у которых переносимость лечения была оценена как очень хорошая, было несколько меньше в подгруппе с исходной ЧСС <75 уд/мин по сравнению с двумя другими подгруппами с более высокой исходной ЧСС (61,7 vs 69,1% и 69,4% соответственно).

Детальный анализ других заранее определенных подгрупп пациентов показал сопоставимые эффективность лечения (класс по NYHA, признаки декомпенсации), улучшение качества жизни и переносимость независимо от дозы ББ (<50%, 50-99%, ≥100% целевой дозы), ФВ ЛЖ (≤35%, >35%) или возраста (<65 лет, 65-80 лет, >80 лет) на момент включения.

Обсуждение

Снижение ЧСС в покое на фоне терапии с ивабрадином через 1 мес составило 13±10,3 уд/мин, а через 4 мес – 18±12,3 уд/мин. Степень этого снижения соответствовала таковой в первичном анализе исследования SHIFT [12]. После 28 дней лечения ЧСС в исследовании SHIFT снизилась на 15,4 уд/мин от исходной 79,9 уд/мин. Плацебо-скорректированная разница составила 10,9 уд/мин через 28 дней, 9,1 уд/мин после 1 года и 8,1 уд/мин после медианы наблюдения 23 мес.

Из-за неинтервенционного дизайна исследования INTENSIFY в нем отсутствовала группа плацебо, поэтому рассчитать снижение ЧСС с поправкой на плацебо не представлялось возможным. В исследовании SHIFT некорректированное снижение ЧСС (15 уд/мин) – примерно такое же, как и в исследовании INTENSIFY (13 уд/мин) после 1 мес терапии – способствовало статистически значимому улучшению прогноза пациентов в конце наблюдения [13].

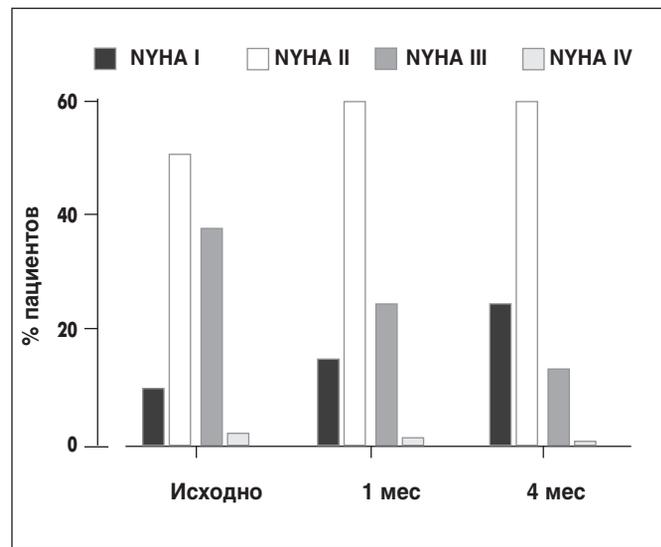


Рис. 2. Динамика количества пациентов с разными классами по NYHA в течение исследования

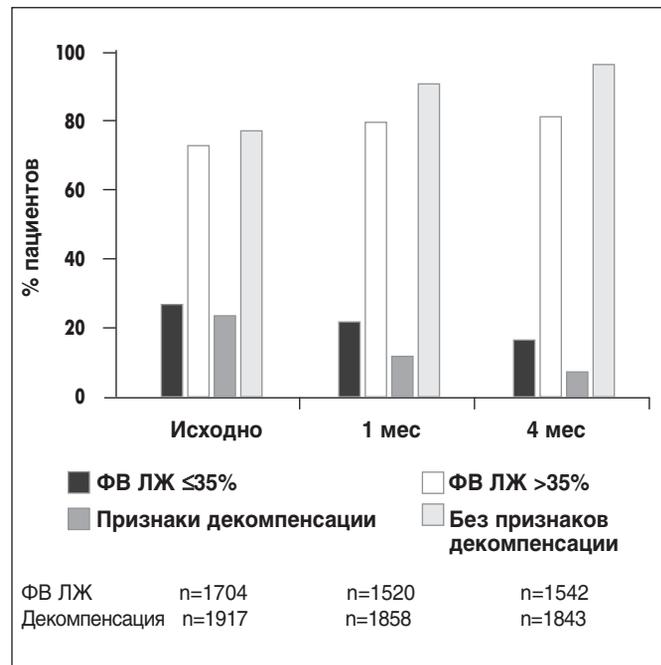


Рис. 3. Динамика количества пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% или >35% и с признаками/без признаков декомпенсации

Кроме того, ивабрадин не только уменьшал ЧСС, но и улучшал ФК СН.

После 4 мес терапии количество пациентов, относящихся к I и II ФК по NYHA, увеличилось с 60,7 до 84,5%. Благоприятный эффект селективного снижения ЧСС на ФК по NYHA наблюдался также в исследовании SHIFT: улучшение ФК зафиксировано у 28% пациентов, получавших ивабрадин [12].

Изменение класса по NYHA у пациентов в исследовании INTENSIFY отражает существенную стабилизацию ХСН за короткий период времени.

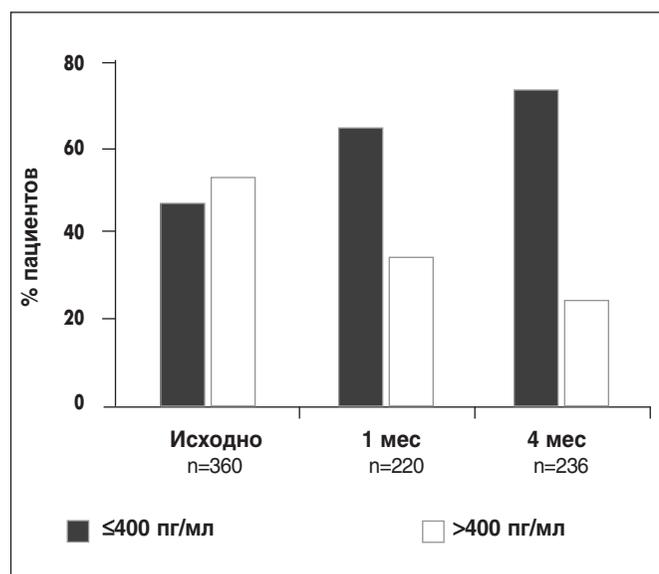


Рис. 4. Динамика количества пациентов с уровнями BNP ≤400 или >400 пг/мл

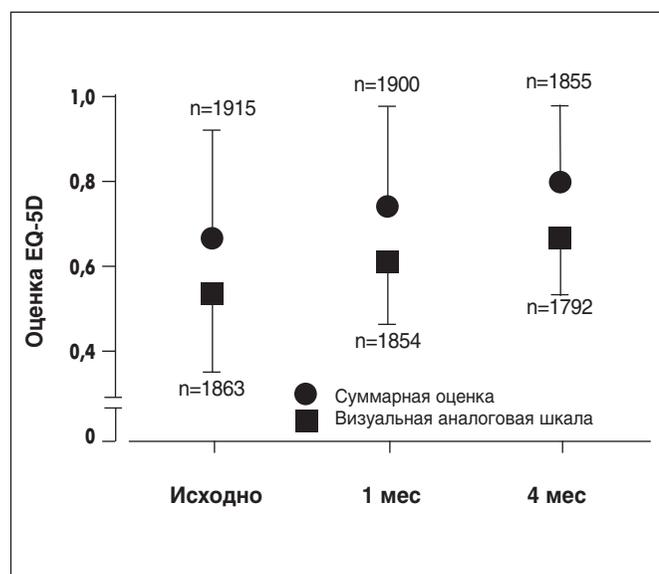


Рис. 5. Динамика качества жизни, оцениваемого по суммарной оценке EQ-5D и соответствующей визуальной аналоговой шкале

На это также указывает улучшение других клинических параметров после 4 мес терапии: количество пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% сократилось с 26,6 до 17,4%, больных с признаками декомпенсации — с 22,7 до 5,4%, пациентов с уровнем BNP >400 пг/мл — с 53,9 до 26,7%.

Стабилизирующий эффект ивабрадина в отношении ХСН, наиболее вероятно, достигался благодаря снижению ЧСС, что также подтверждается результатами недавно опубликованного исследования Sargento и соавт. [14]. В этом исследовании статистически значимое снижение N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP)

на 44,5% от исходного уровня и улучшение ФК по NYHA после 3 мес лечения ивабрадином у амбулаторных пациентов с ХСН, находящихся на оптимизированной стандартной терапии, тесно коррелировало с исходной ЧСС и степенью ее снижения.

Уменьшение симптомов, продемонстрированное в исследовании INTENSIFY, также согласуется с данными Volterrani и соавт. [15], которые наблюдали более выраженное влияние на переносимость физических нагрузок и класс по NYHA у пациентов с ХСН (II-III ФК по NYHA) при назначении комбинации ивабрадин + карведилол или ивабрадина в монотерапии по сравнению с монотерапией карведилолом в течение 3-месячного периода исследования. Кроме того, ивабрадин, назначаемый в монотерапии или в комбинации, значительно улучшал качество жизни, в то время как монотерапия карведилолом на этот показатель не влияла.

Скрытый резерв симптоматического улучшения в популяции исследования INTENSIFY, имевший место до начала лечения ивабрадином, очевидно, не может быть реализован с помощью только ББ, которые получали большинство пациентов. Поскольку у 85,4% больных диагноз ХСН был установлен более чем за 6 мес до включения в исследование, можно предположить, что титрация (повышение) дозы ББ за этот период полностью завершилась. Следует заметить, что на протяжении исследования интенсификация дозировок как ББ, так и других назначаемых по поводу ХСН сопутствующих препаратов, которая бы могла повлиять на улучшение симптомов, не проводилась.

Напротив, после 4 мес наблюдения отмечалась тенденция к снижению дозировок или отмене ранее назначенных ББ.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие возможности для дальнейшего симптоматического улучшения у этих больных, несмотря на то что на момент включения они получали рекомендованную современными руководствами (и, вероятно, оптимизированную в плане дозировок) терапию ББ.

Примечательно, что в начале исследования пациенты с более высокой ЧСС в целом принимали значительно более высокие средние дозы метопролола — наиболее часто используемого ББ в данной когорте больных.

Результаты предыдущих исследований также подтверждают, что снижение ЧСС не обязательно

связано с дозой ББ [16]. Например, Franke и соавт. [8] в ходе наблюдения за 443 пациентами с ХСН, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и II-III ФК по NYHA установили, что даже после максимально переносимого повышения дозы ББ целевой достигли только 29% больных, по крайней мере половину от целевой дозы получали 69% пациентов. Несмотря на такую «оптимизированную» в клинической практике бета-блокаду, у 53% больных ЧСС оставалась на уровне ≥ 75 уд/мин [8].

В настоящее время результаты все большего количества клинических исследований [17, 18] и метаанализов [19, 20] указывают на то, что при лечении пациентов с ХСН следует концентрироваться не только и не столько на достижении целевых дозировок ББ (которые к тому же не ассоциируются с клиническими исходами), а на кумулятивном снижении ЧСС, которого можно достичь при включении в схему лечения различных ЧСС-снижающих препаратов. В вышеупомянутых исследованиях степень снижения ЧСС тесно коррелировала с прогнозом пациентов.

В исследовании INTENSIFY снижение ЧСС под влиянием ивабрадина сопровождалось улучшением качества жизни, о чем свидетельствовало повышение параметров EQ-5D.

Этот результат также согласуется с данными вторичного анализа исследования SHIFT, который показал, что снижение ЧСС при лечении ивабрадином ассоциировалось с достоверным улучшением качества жизни [21]. При этом отмечалась четкая взаимосвязь между степенью снижения ЧСС и улучшением качества жизни, а также обратная корреляция между показателями качества жизни и частотой наступления первичной конечной точки исследования.

Улучшение качества жизни в настоящем исследовании имеет большую клиническую значимость: оно сравнимо с результатами, получаемыми у симптомных пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства (увеличение оценки EQ-5D примерно на 0,2 балла) — доказанно эффективного метода лечения этой категории больных [22]. Ивабрадин обеспечивал сопоставимое улучшение в большой популяции с симптомной ИБС в реальной клинической практике [23].

С другой стороны, обширный метаанализ не выявил сколько-нибудь значимого улучшения качества жизни пациентов с ХСН, получавших ББ, несмотря на то что эти препараты доказанно снижают смертность [24].

Эти результаты подтверждаются данными исследования Riccioni и соавт. [25], а также прямого сравнительного исследования ивабрадина, карведилола и их комбинации [15], в котором ивабрадин, назначаемый в монотерапии или в сочетании с карведилолом, значительно улучшал качество жизни по сравнению с монотерапией карведилолом. Авторы последнего исследования не выявили существенного влияния монотерапии карведилолом на качество жизни после 3 мес лечения по сравнению с исходным показателем [15].

Благоприятное влияние ивабрадина на качество жизни пациентов с ХСН следует рассматривать в контексте практического отсутствия подобных данных в отношении других стандартных при СН препаратов (ИАПФ, ББ, АМР).

ББ не улучшают, а ИАПФ оказывают несущественное влияние на качество жизни или всего лишь замедляют его прогрессирующее снижение [26].

В рандомизированном исследовании эплеренона по сравнению с плацебо у пациентов с ХСН II/III ФК по NYHA зафиксировано отсутствие влияния на симптомы и показатели качества жизни [27]. Принимая во внимание растущую доказательную базу значимости улучшения качества жизни как важной терапевтической цели при лечении СН, можно говорить о том, что ивабрадин обеспечивает специфическую дополнительную пользу по сравнению с другими прогноз-модифицирующими стандартными препаратами.

В целом результаты исследования INTENSIFY подтвердили дополнительное уменьшение симптомов и улучшение качества жизни под влиянием ивабрадина при его назначении в комбинации со стандартной терапией ББ.

Ограничения исследования

Существенным ограничением настоящего исследования является его открытый observational дизайн без группы плацебо, что могло привести к переоценке терапевтических эффектов. В то же время эффективность ивабрадина в комбинации с ББ ранее была убедительно продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании у пациентов с ХСН [12]. Кроме того, открытый дизайн исследования предоставил возможность оценить терапевтические эффекты в условиях рутинной клинической практики, в то время как в контролируемых исследованиях строгие

критерии включения, как правило, ограничивают доступ к более широкой популяции пациентов, например, с несколькими сопутствующими заболеваниями и множественными факторами риска.

Еще одним ограничением исследования является его относительно небольшая продолжительность — 4 мес. Тем не менее этого периода достаточно для оценки уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с ХСН, о чем свидетельствуют данные и других исследований [14, 15, 24]. Высокая ЧСС в покое при включении также может привести к переоценке терапевтической пользы, поскольку эффекты ивабрадина сильнее выражены у пациентов с высокой ЧСС, что обусловлено механизмом действия препарата. С другой стороны, титрация дозы ивабрадина до рекомендованной поддерживающей дозы была осуществлена лишь у немногим более половины пациентов, что может, наоборот, привести к недооценке терапевтических эффектов.

Из-за неинтервенционного дизайна нельзя полностью исключить недооценку побочных эффектов, поскольку последние целенаправленно не выявлялись и оценивались только в форме открытой беседы во время каждого визита. Однако с учетом благоприятного профиля безопасности согласно результатам контролируемых

клинических исследований можно утверждать, что ивабрадин в комбинации с ББ и другими часто назначаемыми препаратами хорошо переносится пациентами с ХСН [12, 15].

Выводы

В настоящем проспективном открытом исследовании ивабрадин эффективно снижал ЧСС и уменьшал симптомы у пациентов с ХСН на протяжении 4 мес терапии. В конце наблюдения отмечено значительное уменьшение относительно количества больных с признаками декомпенсации и пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ по сравнению с исходными показателями, а также снижение ФК СН по классификации NYHA. Кроме того, в данной крупной когорте пациентов ивабрадин снижал уровни VNP и улучшал качество жизни. Эти преимущества препарата достигались при его хорошей переносимости. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН, получающих рекомендованную современными руководствами терапию ББ, остается значительный потенциал для дополнительного уменьшения симптомов и соответствующего улучшения качества жизни с помощью ивабрадина.

Список литературы находится в редакции.

Комментарий

руководителя отдела сердечной недостаточности Национального научного центра
«Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины проф. Воронкова Л.Г.

В эпоху крупных рандомизированных испытаний новых кардиологических фармпрепаратов не теряют свое значение клинические обсервационные исследования, позволяющие не только получить определенные дополнительные сведения об эффективности и безопасности тех или иных, ранее уже рекомендованных к практическому применению, средств, но и, в ряде случаев, обозначить возможности расширения перспектив их практического использования. В публикуемом выше весьма представительном (около 2 тыс. пациентов) постмаркетинговом исследовании ивабрадина при ХСН, выполненном коллегами из Германии, получены результаты, полностью подтверждающие выводы известного исследования SHIFT о том,

что дальнейшая редукция частоты синусового ритма с помощью ивабрадина у пациентов с систолической ХСН, уже получающих бета-блокаторы (ББ), позволяет добиться у них улучшения симптоматики, клинико-функционального статуса, систолической функции левого желудочка [1,2], а также параметров качества жизни [3], в то время как на последние стандартная терапия нейрогуморальными антагонистами, судя по имеющимся данным, не оказывает ощутимого влияния. Важным результатом данного исследования является демонстрация возможности получать вышеозначенные эффекты уже в относительно короткий срок — уже в первые 4 мес после присоединения ивабрадина к схеме лечения, что, бесспорно, играет важную

Кораксан®

Ивабрадин 10-15 мг в сутки в 2 приема

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

Показан пациентам с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин



КОРАКСАН® (Р/п № UA/3905/01/01, №UA/3905/01/02 (затвержено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду 28.03.2014 (наказ МОЗ України №226) з урахуванням змін, що подані на реєстрацію (<http://www.dec.gov.ua>).

Код АТС С01Е В17.

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 містять лактозу. Показання. Лікування ІХС. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії у пацієнтів з ІХС та нормальним синусовим ритмом. Кораксан показаний: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінатії 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.

* Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим. Початкова доза для лікування пацієнтів з ІХС та пацієнтів з ХСН – 5 мг івабрадину перорально двічі на день під час сніданку та ввечері. Залежно від відповіді на лікування дозу івабрадину можна збільшити до 7,5 мг двічі на день через 3-4 тижні лікування при ІХС; при ХСН – через 2 тижні.*

При ХСН у разі доброї переносимості ЧСС 50-60 уд./хв дозу 5 мг івабрадину двічі на день залишають незмінною. Якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 7,5 мг або 5 мг двічі на день, необхідно поступово зменшити дозу до наступної меншої. Якщо ЧСС постійно > 60 уд./хв у спокої, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 2,5 або 5 мг двічі на день, необхідно поступово підвищити дозу до наступної більшої. Якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв або якщо симптоми брадикардії тривають, застосування препарату необхідно припинити. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату, ЧСС у спокої < 60 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. Синоатриальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта шугиного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою шугиного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінатія з інгібіторами Р450 3A4 сильної дії: протиприхові препарати похідні азолу (доловазол та ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, даксаміцин, телітроміцин), противірусні препарати (нефінавір, ритонавір) та нефазодон. Особливості застосування*. Аритмії. Івабрадин не рекомендується застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг стану пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, порушеннями внутрішньосириночкової провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса) та шлуночковою десинхронізацією мають знаходитися під ретельним наглядом. Пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня не рекомендується призначати івабрадин. Не рекомендується призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить менше ніж 60 уд./хв. Якщо під час лікування ЧСС у спокої знижується нижче 50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або застосування препарату припинити. Застосування з блокаторами кальцевих каналів верапамілом або діглітіземом не рекомендується. Пацієнтам з ХСН NYHA IV івабрадин слід застосовувати з обережністю. Інсульти. Івабрадин не рекомендується призначати пацієнтам відразу після перенесеного інсульту. Функція сітківки. З обережністю слід призначати пацієнтам з пігментним ретинітом. Пацієнтам з артеріальною гіптензією івабрадин слід призначати з обережністю. Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Проводити DC-кардіверсію. Не рекомендується до застосування у комбінатії з інгібіторами СYP3A4 помірної дії (дитіазем та верапаміл). Одночасне застосування, що потребує обережності: калійзберігаючі діуретики (тіазиди та петльові), інші інгібітори СYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік, стимулятори СYP3A4. Фертильність. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадину. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами* – можливе виникнення тимчасового порушення зору (повна світлова сліпота перед очима або розмиття бачення внаслідок раптової зміни інтенсивності світла). Побічні реакції*. Найчастіші: фотосніг (фосфени). Часті: головний біль, розмиття бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистоія, неконтрольована артеріальна гіптензія. Нечасті: емоційність, гіперурикемія, синкопе, вертіго, пісьмине серцебиття, надшлуночкова екстрасистоія, гіптензія, диспное, нудота, запор, діарея, антиперспіраторний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення вмісту креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідкі: еритема, свербіж, кропив'яка, нудування. Дуже рідкі: фібриляція передсердь, АВ-блокада II ступеня, АВ-блокада III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. Передозування*. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. Виваженість*. Івабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування I-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполіаризацію синусового вузла й таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозволяє зменшити ЧСС. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 14 таблеток у blister; по 2 або по 4 blisterи в картонній коробці.



Представництво Іє Лабораторуар Сервіє в Україні: Київ, вул. Воровського, 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.

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

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-885.

2. Böhm 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.



роль как для пациентов, так и для врача, ведущего за ними динамическое наблюдение.

Заслуживающим внимания инновационным моментом данного исследования является то, что в него вошло более 2/3 лиц с ФВ ЛЖ >35%, т.е. ее величиной, превышающей критерий включения испытуемых в исследовании SHIFT (<35%). При этом вышеупомянутые благоприятные клинические эффекты и влияние на качество жизни в данной группе пациентов оказались сопоставимыми с таковыми, наблюдавшимися среди лиц, соответствовавшим по величине ФВ ЛЖ критериям испытания SHIFT.

В контексте анализа результатов исследования INTENSIFY нельзя не упомянуть о ранее выполненном в Украине сходном по дизайну кооперативном обсервационном исследовании ФАКТ-СН, охватившем в общей сложности 372 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ <45%, наблюдавшихся в течение 3 мес [4]. Сравнение исходных характеристик пациентов в обоих исследованиях продемонстрировало сопоставимость соответствующих популяций амбулаторных пациентов в Украине и Германии по таким показателям, как доля лиц с АГ (соответственно, 85,9 и 85,1%), частота сопутствующего ХОЗЛ (15,6 и 19,3%), по структуре базисного лечения нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы АПФ – соответственно, 79,8 и 83,0%, бета-блокаторы – 87,1 и 77,8%). В обоих исследованиях, несмотря на прием подавляющим большинством пациентов бета-блокаторов, ЧСС на момент присоединения ивабрадина была сопоставимо высокой (соответственно, 88 и 85 сокр./мин), что, по-видимому, объективно отражает положение дел с «титрацией вверх» бета-блокаторов в реальной клинической практике – независимо от географии реализации таковой.

Прием ивабрадина в соответствии с рекомендованной унифицированной схемой его применения (см. выше) в обоих исследованиях сопровождался сопоставимым замедлением частоты синусового ритма (соответственно, на 18 и 22 сокр./мин), что соответствовало абсолютным цифрам 66 и 67 сокр./мин в конце, соответственно, 3-месячного и 4-месячного сроков наблюдения. Сопоставимой выглядит и динамика качества жизни пациента, несмотря на их оценку по разным шкалам (анкета MHFLQ – в исследовании ФАКТ-СН, опросник EQ-SD – в исследовании INTENSIFY).

Как в одном, так и в другом из вышеуказанных исследований благоприятные эффекты ивабрадина не зависели от возраста пациентов, выраженности дисфункции ЛЖ, поддерживающей дозы бета-блокатора. Аналогичные данные были продемонстрированы и в отношении влияния ивабрадина на клинический прогноз пациентов систолической ХСН в серии соответствующих публикаций, посвященных субанализам исследования SHIFT [4-6].

Наконец, принимая во внимание структуру популяции пациентов – участников проектов INTENSIFY и ФАКТ-СН, в которой преобладали лица с величиной ФВ >35%, вполне обоснованной представляется целесообразность проведения соответствующего рандомизированного испытания, которое смогло бы «узаконить» пользу от применения ивабрадина в более широкой когорте пациентов с систолической ХСН – выходящей за жесткие рамки величины ФВ ЛЖ 35% и менее.

Клиническое значение результатов INTENSIFY состоит в демонстрации возможности достижения значительного симптоматического улучшения у пациентов с ХСН в обычной амбулаторной практике благодаря приему ивабрадина даже на фоне лечения нейрогуморальными антагонистами.

Перспективность назначения ивабрадина пациентам с ХСН с позиций влияния на механизмы клинического прогрессирования ХСН, в том числе – улучшения насосной функции сердца, подтверждена ранее в SHIFT. Терапия с ивабрадином хорошо переносится и позволяет улучшить функциональные возможности пациентов с ХСН и, как следствие, качество их жизни.

Литература

1. Swedberg K., Komajda M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1
2. Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr311
3. Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr343
4. Tavazzi L., Swedberg K., Komajda M. et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study // *Europ. Heart J.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1296-1303
5. Borer J.S., Bohm M., Ford I. et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. – P. 497-503.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012; 59: 1938-45. ■

Вельмишановні колеги!

Маємо за честь запросити Вас
взяти участь
у V Конференції Асоціації аритмологів
України, яка відбудеться
19–20 травня 2015 року
в м. Києві.

У рамках цього об'єднаного форуму будуть проведені пленарні та секційні засідання, круглі столи, майстер-класи, інтерактивні сесії та дискусії, прочитані лекції провідних фахівців. Одне з головних питань, які пропонується обговорити – це впровадження останніх доповнень до Національних рекомендацій з лікування порушень ритму серця.

Програма засідань розрахована не тільки на електрофізіологів, аритмологів, кардіологів та кардіохірургів, а й на наших колег, що працюють у первинній ланці охорони здоров'я, – сімейних лікарів та терапевтів, а також представників суміжних спеціальностей — невропатологів, педіатрів, фахівців з функціональної діагностики. На цьому форумі відбудеться спільне засідання Асоціації аритмологів України та Європейської Асоціації Ритму Серця (EHRA).

Підсумки роботи заходу підведе Генеральна Асамблея.

Цей науково-практичний захід внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році» МОЗ та НАМН України.

У ході окремої сесії буде проведений конкурс молодих вчених.

У рамках форуму буде працювати виставка лікарських засобів та виробів медичного призначення.

По завершенні конференції всі учасники отримають сертифікати затвердженого зразка.

З повагою,
Президент Асоціації кардіологів України,
директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені
академіка М.Д. Стражеска, академік НАМН України, професор

Співголова Асоціації аритмологів України, професор

Співголова Асоціації аритмологів України, професор

В.М. Коваленко

О.С. Сичов

О.С. Стичинський

Национальная академия медицинских наук Украины
Министерство охраны здоровья Украины
Асоціація кардіологів України
Асоціація аритмологів України
Асоціація дослідників України
European Heart Rhythm Association
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ

**V науково-практична конференція
Асоціації аритмологів України**

Інформаційне повідомлення

19-20 травня 2015 року
м. Київ

Эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и симптоматической сердечной недостаточностью: субанализ исследования RE-LY

J. Ferreira, M.D. Ezekowitz, S.J. Connolly et al.

European Journal of Heart Failure (2013) 15, 1053-1061

Коментарий

руководителя отделения сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско НАМН Украины» профессора Воронкова Л.Г.

Актуальность представленных в настоящей публикации результатов не подлежит сомнению и определяется следующими соображениями.

В исследовании RE-LY, продемонстрировавшем преимущество дабигатрана в дозировке 150 мг 2 р. в сутки перед варфарином и сопоставимую с ним эффективность в дозировке 110 мг × 2 р. в отношении профилактики мозгового инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, большинство испытуемых не имели симптомной СН. Несмотря на внушительное абсолютное число пациентов с последней (4904) в исследовании RE-LY, доля в общем массиве обследованных составила 27%, что, безусловно, не могло позволить автоматически экстраполировать общий результат испытания на данную важную клиническую подгруппу, характеризующуюся более высоким риском кардиоваскулярной смерти и госпитализируемости в сравнении с остальными пациентами с ФП. Аналогичным образом, без дополнительного анализа не представлялось возможным подтвердить конкретно для группы пациентов с СН факт большей безопасности обеих дозировок дабигатрана в отношении развития внутричерепных кровоизлияний — как и дозы дабигатрана 110 мг × 2 р. в отношении риска больших кровотечений, продемонстрированный для всей популяции RE-LY. Важность такого анализа представляется тем более очевидной, если принять во внимание предпосылки к более высокому риску кровотечений у части пациентов с СН в виде печеночной дисфункции, эктазии вен желудочко-кишечного тракта, нарушения трофики слизистой кишечника при персистенции в нем застойных явлений.

Выполненный анализ продемонстрировал соизмеримое профилактическое преимущество дабигатрана перед варфарином в группах пациентов с наличием СН и без таковой. Немаловажно, что у пациентов с СН, принимавших обе дозы дабигатрана, примерно втрое реже по сравнению с варфарином регистрировались внутричерепные кровоизлияния, а частота любых кровотечений оказалась на 20-25 % меньшей. Попутно было установлено, что на эффективность и безопасность дабигатрана не оказывают влияние такие клинические характеристики, как вариант СН (с систолической дисфункцией ЛЖ или с сохраненной ФВ ЛЖ), класс по NYHA (II или III-IV), клиренс креатинина (подгруппы <50, 56-79 и >80 мл/мин). Такая детализация, вне сомнения, полезна врачу, принимающему решение об инициации терапии дабигатраном конкретному пациенту с СН, поскольку способствует уверенности в реализации нового прогрессивного стандарта лечения пациентов с ФП — применения прямых оральных антикоагулянтов.

По нашему мнению, представленные результаты могут свидетельствовать в пользу высокой целесообразности рассмотрения дабигатрана в качестве альтернативы варфарину в каждом конкретном случае клапанной ФП с сопутствующей СН.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) являются распространенными коморбидными состояниями, которые часто сочетаются. Распространенность ФП возрастает по мере увеличения тяжести СН: от 4% у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) до 50% у больных IV функционального класса (ФК) по NYHA. По данным исследования Euro Heart Survey, 34% пациентов с ФП подвержены риску развития СН. Следует также отметить, что ФП является предиктором смертности у больных с СН. Последняя, в свою очередь, является фактором риска возникновения инсульта у пациентов с ФП. В связи с этим больным с ФП и сопутствующей СН с целью профилактики инсульта и системной эмболии (СЭ) рекомендовано назначение антикоагулянтов. Однако у пациентов с СН отмечается повышенное варьирование метаболизма антагонистов витамина К (АВК), что выражается в более слабом контроле международного нормализованного отношения (МНО) и, вероятно, сказывается на профилях эффективности и безопасности данной группы препаратов. В действительности у больных, получающих АВК, СН является фактором риска кровотечений. Однако в настоящее время доступно недостаточное количество данных в отношении эффективности и безопасности АВК для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП и СН.

В исследовании RE-LY было проведено сравнение дабигатрана с варфарином среди 18 113 больных с ФП. Результаты показали, что дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза в сутки снижал риск инсульта или СЭ на 35% при сопоставимой с варфарином частоте больших кровотечений, а в дозировке 110 мг 2 раза в сутки обеспечивал уменьшение сопоставимой с варфарином частоты инсульта и СЭ при снижении риска больших кровотечений на 20%.

Кроме того, на фоне применения дабигатрана в обеих дозировках наблюдалось значительное уменьшение количества внутричерепных кровоизлияний.

Целью данного субанализа было сравнить эффекты дабигатрана в дозировках 110 и 150 мг 2 раза в сутки и варфарина на исходы у пациентов с симптоматической СН и без таковой, а также изучить влияние на них СН.

Методы

Критериями включения в исследование были ФП, выявленная на ЭКГ за 6 мес до скрининга, а также наличие, по крайней мере, одного фактора риска инсульта (ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА)); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%; II ФК класс по NYHA и выше или наличие симптомов СН за 6 мес до скрининга; возраст ≥ 75 лет или наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет. Участников рандомизировали для получения варфарина с поправкой на МНО 2,0-3,0 или одной из двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки). В качестве критериев исключения рассматривались тяжелая патология клапанного аппарата сердца, перенесенный в последние 14 дней инсульт или перенесенный за 6 мес до скрининга тяжелый инсульт; любые состояния, повышающие риск кровоизлияний; клиренс креатинина <30 мл/мин; активная патология печени и беременность.

Конечные точки исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривалось время до первого инсульта (в том числе геморрагического) или СЭ. Первичной конечной точкой безопасности являлось время до возникновения первого большого кровотечения (симптоматическое кровотечение в критической области или органе, переливание не менее 2 единиц крови или снижение уровня гемоглобина до 20 г/л). В качестве вторичных конечных точек рассматривались сосудистая смерть, госпитализация, внутричерепное кровоизлияние и общее количество кровотечений.

Сердечная недостаточность. СН определялась как наличие симптомов, соответствующих II ФК по NYHA (утомляемость, диспноэ), за 6 мес до скрининга у пациентов, которые ранее госпитализировались по поводу застойной СН. Оценка ФВ ЛЖ могла проводиться с помощью эхокардиограммы, радионуклидной или контрастной ангиографии в последние 6 мес перед рандомизацией. Показатели ФВ ЛЖ были получены у 2889 пациентов с СН (58,9%) и 6004 пациентов без СН (45,5%), которые составляли 49,1% всей популяции исследования RE-LY.

Статистический анализ. Исходные характеристики терапевтических групп с наличием или отсутствием симптоматической СН сравнивались с помощью точного теста Фишера и Т-теста. Конечные точки исследования были представлены в виде общего значения и ежегодных показателей, а также изучены с помощью регрессионного анализа Кокса. Влияние таких факторов, как тяжесть СН (II, III/IV ФК по NYHA), низкая ($\leq 40\%$) и сохраненная ($>40\%$) ФВ ЛЖ, медикаментозная терапия (применение ИАПФ,

БРА, бета-блокаторов или диуретиков), на эффекты исследуемого препарата у пациентов, подверженных и не подверженных риску развития СН, оценивалось с помощью анализа чувствительности.

Результаты

В исследовании RE-LY приняли участие 4904 (27%) пациента с СН и 13 209 (73%) – без таковой. В большинстве случаев у больных с СН наблюдался II ФК по NYHA (n=3645; 74,4%), у 1140 (23,2%) пациентов – III ФК и только у 119 (2,4%) – IV ФК.

Характеристики пациентов. Исходные демографические и клинические характеристики трех терапевтических групп пациентов с СН и без таковой были сбалансированы. В группе, получавшей варфарин, среднее время пребывания в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0-3,0) составило 63,8% для больных с СН и 68,5% – для пациентов без таковой (p<0,001). В структуре больных с СН отмечен более высокий удельный вес мужчин. Кроме того, для этих пациентов был характерен более молодой возраст, наличие в анамнезе

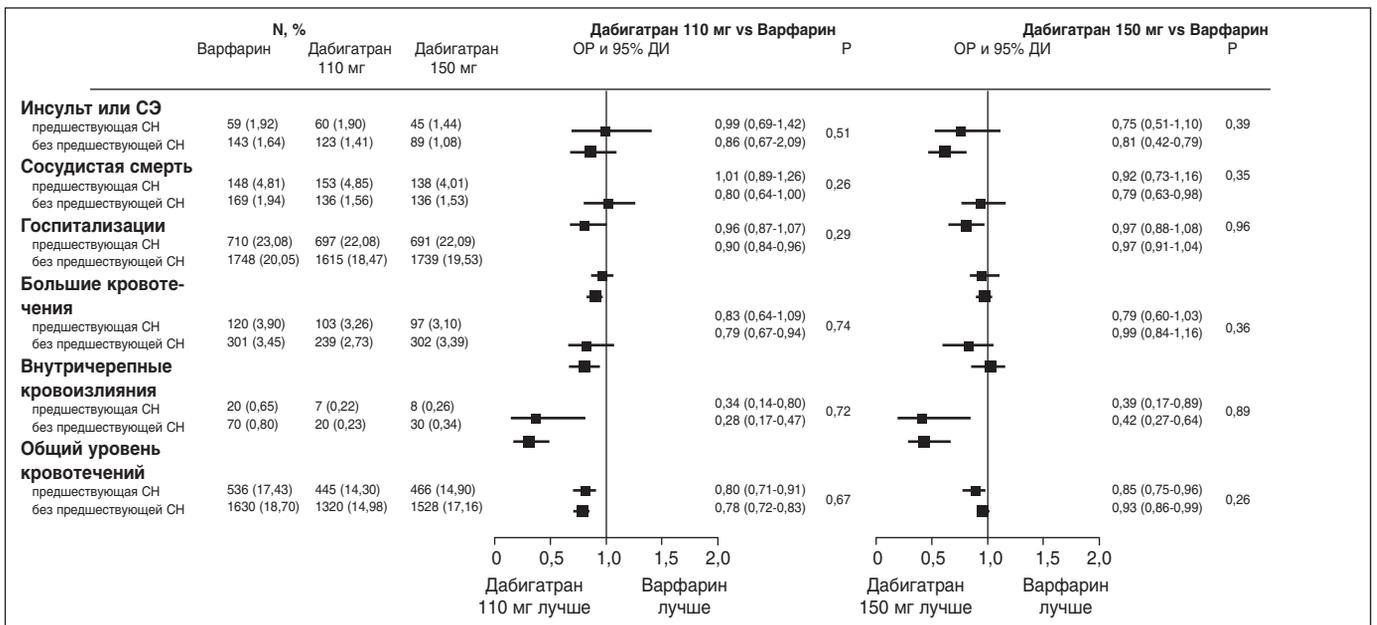


Рис. 1. Общее количество и годовой уровень исходов, эффекты терапии и взаимодействия у пациентов с СН и без СН

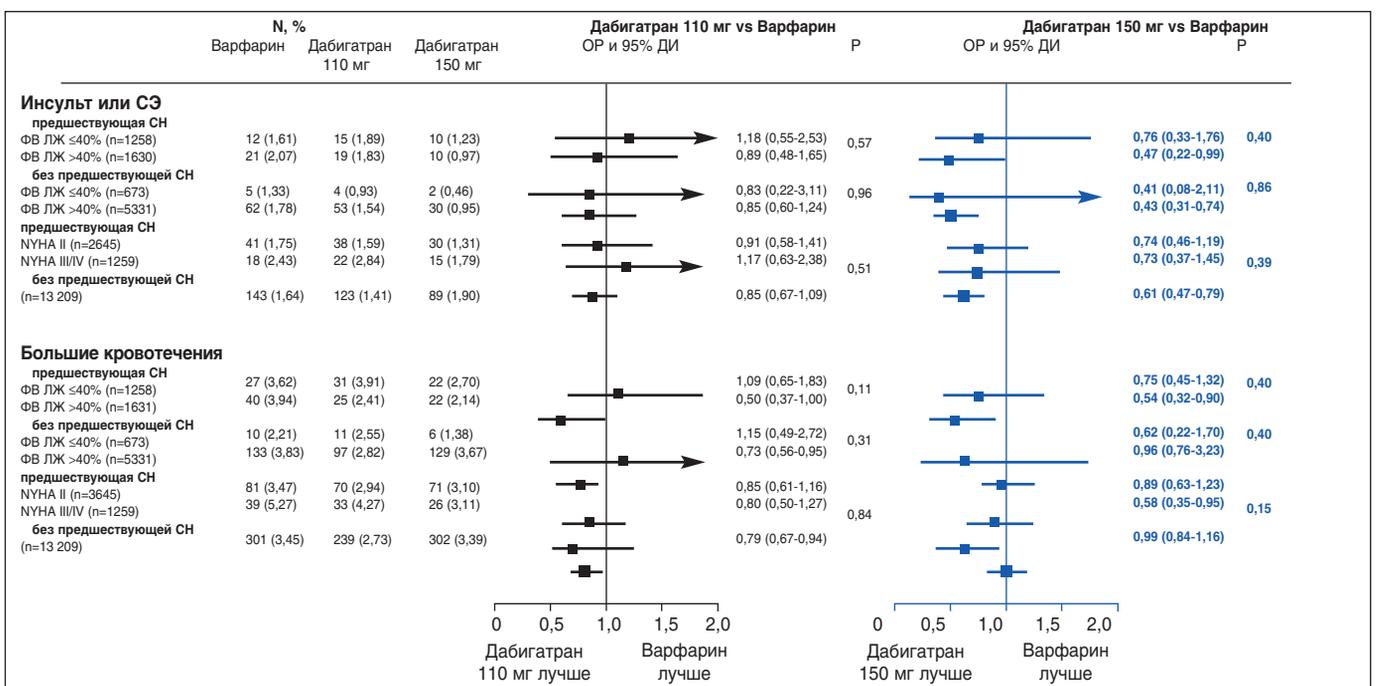


Рис. 2. Влияние показателей ФВ ЛЖ и ФК по NYHA на исходы (общее количество и годовой уровень инсульта или СЭ и больших кровотечений) у пациентов с СН и без таковой, получающих противосвертывающую терапию

	Пациенты с СН	Пациенты без СН	Скорректированный ОР (95% ДИ)	p
Инсульт и СЭ	164 (1,75)	355 (1,35)	1,08 (0,89-1,31)	0,46
Сосудистая смерть	439 (4,69)	441 (1,67)	2,26 (1,96-2,61)	<0,0001
Внутричерепные кровоизлияния	35 (0,37)	120 (0,46)	0,72 (0,49-1,06)	0,10
Общее количество кровотечений	1447 (15,46)	4468 (16,95)	0,86 (0,81-0,92)	<0,0001

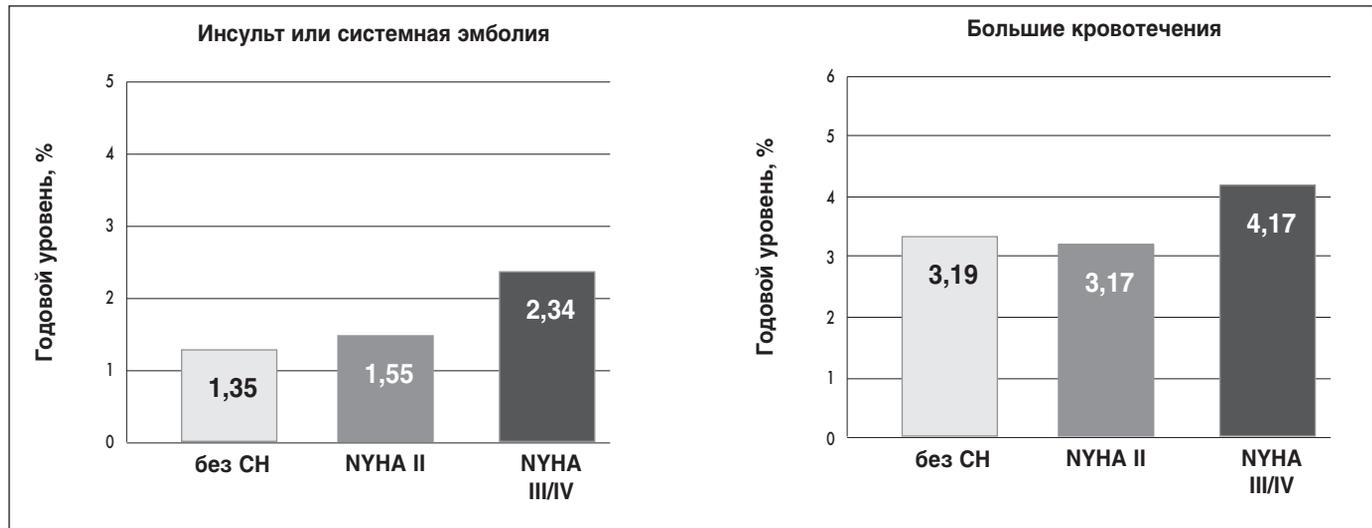


Рис. 3. Годовые уровни инсульта или СЭ и больших кровотечений у пациентов с СН в соответствии с ФК по НУНА и без таковой

диабета, патологии сердца, а также клиренс креатинина <50 мл/мин. В анамнезе больных данной группы реже встречались такие состояния, как инсульт, СЭ и ТИА. Пациенты с СН чаще получали терапию ИАПФ, бета-блокаторами и диуретиками. Перед включением в исследование 48,5 и 50,0% пациентов, подверженных и не подверженных риску развития СН соответственно, получали АВК. Исходная распространенность противосвертывающей терапии составила 40,5 и 39,1% среди пациентов с СН и без таковой соответственно.

Исходы в терапевтической группе. В течение среднего периода лечения (2 года) распространенность инсульта или СЭ у пациентов с СН составила 1,90 и 1,44% в год в группах, получавших дабигатран в дозе 110 и 150 мг соответственно. В отличие от варфарина отношение риска (ОР) для дабигатрана в дозах 110 мг (0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69-1,42) и 150 мг (0,75; 95% ДИ 0,51-1,10) было сопоставимо с общими результатами исследования. У пациентов с СН не наблюдалось существенной разницы по таким конечным точкам, как сосудистая смерть и частота госпитализаций, как между показателями обеих групп, получавших дабигатран, так и по сравнению с группой приема варфарина (рис. 1).

Годовое количество больших кровотечений в подгруппе пациентов с СН составило 3,90%

у больных, получавших варфарин, 3,26% – на фоне приема дабигатрана в дозе 110 мг (ОР 0,83; 95% ДИ 0,64-1,09), 3,10% – у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг (ОР 0,79; 95% ДИ 0,60-1,03) (рис. 1).

В данной подгруппе пациентов при назначении варфарина значительно чаще регистрировались внутричерепные кровоизлияния (0,65% в год) по сравнению с таковыми показателями на фоне применения дабигатрана в дозе 110 мг (0,22% в год) и 150 мг (0,26% в год). Общий уровень кровотечений также значительно снизился при назначении дабигатрана в дозе 110 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91) и 150 мг (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96) по сравнению с таковым при применении варфарина.

В ходе анализа не выявлено существенной зависимости между эффективностью и безопасностью дабигатрана в обеих дозах и наличием/отсутствием СН (рис. 1). Первичные конечные точки эффективности и безопасности были сопоставимыми у пациентов с СН и без таковой со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ; при СН II и III/IV ФК по НУНА; среди пациентов с различными исходными уровнями клиренса креатинина; у пациентов, исходно получавших и не получавших фармакотерапию СН (рис. 2).

Распространенность сосудистой смерти была значительно выше при наличии СН, чем у пациентов без таковой (4,69 vs 1,67% в год). Частота госпитализаций в данной подгруппе также была повышена (22,41 vs 19,35% в год). Частота больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний у пациентов с СН и без таковой не отличалась (табл. 1).

После поправки на исходные характеристики и получаемую терапию СН оставалась мощным независимым предиктором сосудистой смерти (скорректированный ОР 2,26; 95% ДИ 1,96-2,61) (табл. 1). Кроме того, СН являлась независимой детерминантой всех госпитализаций, но в значительной степени ассоциировалась со сниженным риском всех кровотечений (скорректированный ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92). Результаты многофакторного анализа показали, что СН не ассоциировалась с развитием инсульта или СЭ, больших кровотечений или внутричерепных кровоизлияний. Несмотря на этот факт, между пациентами с СН II и III/IV ФК по NYHA наблюдалась значительная разница в отношении распространенности инсульта или СЭ (скорректированный ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,91; $p=0,012$) и больших кровотечений (скорректированный ОР 0,75; 95% ДИ 0,60-0,96; $p=0,020$) (рис. 3).

Обсуждение

Согласно текущим руководствам у пациентов с ФП и сопутствующей СН рекомендуется применять противосвертывающую терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Однако в клинической практике сохраняется низкая приверженность к соблюдению этих рекомендаций, поскольку применение варфарина и АВК у больных с ФП и СН сопряжено с рядом трудностей. Такие распространенные ограничения для назначения антикоагулянтов, как необходимость в лабораторном контроле и опасения врача по поводу геморрагических осложнений, значительно усиливаются в отношении пациентов с СН, что связано с наличием коморбидных состояний, дополнительными лекарственными взаимодействиями, повышенными колебаниями МНО и сокращением времени пребывания в терапевтическом диапазоне препарата. Однако при назначении дабигатрана отсутствует необходимость в мониторинге противосвертывающей терапии. Кроме того, в обеих дозировках дабигатран обеспечивает неизмеримую эффективность в профилактике инсульта и СЭ вне зависимости от наличия или отсутствия СН.

В популяции пациентов с СН не наблюдалось существенного повышения частоты больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний. Напротив, у больных с СН было отмечено снижение распространенности всех кровотечений по сравнению с таковыми у пациентов без данной патологии.

В субанализе не было выявлено существенной взаимосвязи между наличием СН и меньшим количеством больших кровотечений на фоне назначения дабигатрана в дозировке 110 мг или неизменной частотой кровотечений при использовании дозировки 150 мг по сравнению с таковыми показателями при применении варфарина. Тем не менее у пациентов с СН общая частота кровотечений уменьшилась на фоне назначения дабигатрана в обеих дозировках. Распространенность внутричерепных кровоизлияний значительно снизилась при применении дабигатрана в обеих дозировках по сравнению с таковой при использовании варфарина, что согласуется с основными результатами исследования RE-LY и данными других субанализов. Кровотечение является одной из важных причин прекращения противосвертывающей терапии, а врачи реже назначают АВК после развития кровотечений у пациента.

Более низкий риск возникновения кровотечений при назначении дабигатрана в популяции больных с СН имеет большое значение, поскольку позволяет повысить приверженность к соблюдению рекомендаций по профилактике тромбоэмболии у пациентов с ФП.

Несмотря на то что СН не являлась независимым предиктором инсульта, СЭ и больших кровотечений, в ходе субанализа было обнаружено значительное повышение частоты данных исходов по мере увеличения ФК по NYHA. Высокий удельный вес больных с СН II ФК по NYHA мог ослабить различия между пациентами с СН и без таковой по первичным конечным точкам.

Пациенты с СН и сохраненной ФВ ЛЖ составляют около половины общей популяции больных СН. Развитие ФП у таких пациентов ассоциируется с риском инсульта и тромбоэмболии в той же степени, что и у больных со сниженной ФВ ЛЖ. В данном субанализе эффективность дабигатрана в дозе 110 и 150 мг по сравнению с варфарином у пациентов с сохраненной (>40%) и сниженной (≤40%) ФВ

ЛЖ была сопоставимой. Тяжесть предшествующих симптомов СН по NYHA не оказывала влияния на первичные конечные точки у больных, получавших дабигатран и варфарин.

Среди пациентов с СН взаимосвязь между исходными уровнями клиренса креатинина или исходной медикаментозной терапией СН и типом получаемой противосвертывающей терапии не оказывала влияния на частоту инсульта, СЭ и больших кровотечений. У пациентов, получающих дабигатран, следует периодически осуществлять контроль уровня клиренса креатинина, поскольку 80% действующего вещества экскретируется с мочой. Периодический контроль уровня клиренса креатинина особенно важен у больных с декомпенсированной СН, что связано с ухудшением функции почек нейрогормонального или гемодинамического генеза, а также непрямыми эффектами диуретиков и вазодилататоров.

Результаты данного субанализа подтверждают взаимосвязь повышенного риска сосудистой смертности и СН у пациентов с ФП, которая была выявлена в предыдущих исследованиях. После поправки на дополнительные факторы отмечено, что СН обуславливала увеличение риска сосудистой смерти в 2 раза. Диастолическая дисфункция ЛЖ (маркер неблагоприятного прогноза) в исследовании RE-LY значительно чаще наблюдалась у больных с СН, чем у пациентов без таковой. Кроме того, больные с СН чаще были подвержены развитию стойкой ФП, что усиливает гипотезу, согласно которой СН

является предрасполагающим фактором для возникновения предсердных аритмий. СН приводит к гемодинамическим и нейрогормональным изменениям, а также к клеточному и внеклеточному ремоделированию, которые обуславливают развитие ФП. СН также является независимым фактором повышения частоты госпитализаций. Согласно регистру SOLVD примерно 35-40% пациентов госпитализируются по крайней мере 1 раз в год. Результаты субанализа свидетельствуют о том, что эффективность дабигатрана в обеих дозировках и варфарина существенно не отличалась в отношении таких конечных точек, как смертность и частота госпитализаций.

Выводы

Основные результаты исследования RE-LY, которые показали более высокую эффективность и безопасность дабигатрана, по сравнению с варфарином, соответствуют результатам представленного субанализа в подгруппе больных с предшествующей СН. Дабигатран представляет ценность в лечении пациентов с ФП и СН, позволяет преодолеть распространенные ограничения для назначения антикоагулянтов и таким образом повысить приверженность к соблюдению рекомендаций по противосвертывающей терапии.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Игорь Кравченко** ■

Метаболические подходы в лечении хронической сердечной недостаточности

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Медико-социальные приоритеты в области кардиологии в последние десятилетия демонстрируют устойчивое смещение в сторону хронической патологии, прежде всего хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ее распространенность приобрела пандемический характер, и неутешительные прогнозы в отношении дальнейшего драматического роста общепризнанны [31]. Эксперты выделяют две основные причины этого явления: старение населения и выживание пациентов в связи с успехами в лечении сердечно-сосудистой патологии. Хрестоматийными стали данные о 5-летнем прогнозе ХСН: 50% смертность превышает таковую при многих видах онкопатологии [55]. Несомненная связь между повышением уровня смертности с тяжестью ХСН указывает на необходимость как можно более раннего и адекватного лечения.

Формулирование нейрогормональной концепции в патогенезе и лечении ХСН, накопление мощной доказательной базы и реальное внедрение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона как средств целенаправленной супрессии ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем существенно изменили прогноз пациентов с ХСН. Тем не менее следует трезво оценивать шансы при данном заболевании. Несомненные успехи в снижении уровня смертности и частоты развития осложнений далеко не равнозначны благоприятному прогнозу: ХСН будет одной из центральных патологий в формировании смертности в грядущие десятилетия [7].

ХСН и метаболизм миокарда

Поиск новых методов контроля нарушения механической деятельности сердца сфокусирован,

помимо прочего, на изучении нарушений окислительного метаболизма декомпенсированного сердца и путей его коррекции. Его биохимическим обоснованием является то, что суточный обмен аденозинтрифосфата (АТФ), колеблющийся у человека в широком диапазоне от 6 до 36 кг, многократно превышает миокардиальный пул АТФ: у здорового человека масса генерируемого АТФ в 70 раз превышает собственно массу сердца. При этом эффективность процессов образования макроэргических соединений достаточно низка: коэффициент использования энергии, извлекаемой из субстрата, не превышает 25%. Именно поэтому значительные усилия сосредоточены на улучшении энергетического обмена и метаболизма в самом широком контексте [10]. В задачи настоящего анализа не входило тщательное описание особенностей энергетического обмена в миокарде в норме и при ишемии — они подробно исследованы Л.Г. Воронковым [2]. Тем не менее важно расставить акценты, позволяющие оценить перспективность метаболического подхода.

Органы и ткани существенно различаются в использовании субстратов окисления

Для сердца, как и для скелетных мышц, это преимущественно свободные жирные кислоты (СЖК): около 70% продуцируемого АТФ, глюкоза, лактат и в значительно меньшей степени аминокислоты. Надежность окислительного метаболизма здорового миокарда обеспечивается лабильностью, определяемой доступностью субстрата, характером питания, уровнем физической активности, что описывает цикл Рэндала. При окислительном метаболизме СЖК ингибируется окисление глюкозы, и последняя конвертируется в гликоген [51]. В то же время доля глюкозы может возрастать от обычных 10% до 70% после приема углеводной пищи.

При повышении концентрации лактата (физическая нагрузка) угнетается как поглощение СЖК, так и окисление глюкозы [32].

Путь энергетического обмена, базирующийся на окислении СЖК, целесообразен с точки зрения энергоемкости субстрата, но повышенная необходимость в кислороде делает его уязвимым звеном в условиях недостаточного кислородного обеспечения тканей, в частности при ишемии (как одной из разновидностей гипоксии), поскольку для генерирования эквивалентного количества АТФ при окислении СЖК в сравнении с глюкозой необходимо на 10-15% больше кислорода [41, 42]. Биоэнергетические процессы в миокарде при ишемии, характер и взаимосвязь различных путей генерирования АТФ непосредственно связаны со степенью гипоксии. И тем не менее даже при выраженной ишемии, несмотря на усиление процесса утилизации глюкозы, преимущественным субстратом окисления остаются СЖК [41]. Примером такого парадоксального поведения может служить тот факт, что при 50% ограничении коронарного кровотока миокард на 50-70% удовлетворяет свои энергетические потребности за счет окисления СЖК, несмотря на параллельное резкое нарастание продукции лактата [64]. Разбалансированность процессов окисления СЖК и гликолиза инициирует цепь молекулярно-клеточных событий, не только усугубляющих течение ишемии миокарда, но и приводящих, в частности, к таким патофизиологическим проявлениям, как реперфузионное повреждение и дисфункция миокарда, развитие жизнеопасных нарушений ритма [39, 40, 46].

При ХСН развивается энергодефицит в сердце, хотя его строгая связь с тяжестью патологии не отмечена. Нарушение окислительного метаболизма миокарда – далеко не конечная точка, а важное звено патогенеза метаболического порочного круга при ХСН. Согласно концепции L.H. Орие аберрантный метаболизм миокарда выступает в качестве как триггера, индуцируя гиперактивность САС и, соответственно, РААС, так и мишени нейрогормональной активации. Нарушения энергетического метаболизма миокарда сопряжены с формированием кардиальной инсулинорезистентности как следствия гиперadrenergического статуса и повышения уровня СЖК [47, 48].

Последствия повышения уровня СЖК при активации САС многочисленны. СЖК являются специфическим агентом, разобщающим окисление и фосфорилирование, что ассоциируется с чрезмерно высоким расходом кислорода. Этот процесс реализуется, помимо прочего, посредством активации

разобщающих протеинов UCP-2 и UCP-3 при одновременном снижении активности транспортера глюкозы GLUT-4 [44]. Разобщающие белки в норме играют физиологическую роль, снижая липотоксичность, и складывающиеся отношения между ними и митохондриальным окислением СЖК сложны и многогранны, однако, по всей видимости, они нарушены при ХСН [44]. Повышенное потребление и окисление СЖК приводит к повышенной генерации свободных радикалов кислорода (СРК), оказывающих, в свою очередь, повреждающее воздействие на митохондрии и приводящих к их дисфункции [51]. Незавершенное окисление СЖК сопряжено с аккумуляцией ацетил-коэнзима А (КоА), опять-таки оказывающего повреждающий эффект на митохондрии [42]. Таким образом, гиперadrenergическое состояние и избыток СЖК нарушают самосохраняющие механизмы обеспечения энергетического обмена [34].

Подавление гликолиза и захвата глюкозы сердцем и скелетными мышцами, повышение уровня глюкозы также ведут к гиперпродукции СРК, активации воспалительных процессов, связанных с митохондриальной дисфункцией, перегрузкой миокардиоцитов натрием и кальцием [10, 21, 35]. Гиперкатехолемиа, повышенная концентрация СЖК, другие негативные влияния (цитокины, ангиотензин II) включаются в цепь формирования инсулинорезистентности, создавая условия для увеличения синтеза триглицеридов и ангиотензиногена, а также последующего роста содержания триглицеридов в тканях [10]. Описанные изменения суммируются с другими, обусловленными гиперadrenergическим состоянием, в частности, с гиперфосфорилированием саркоплазматического ретикулума и ингибированием β -adrenergических рецепторов [14, 53].

Прямые доказательства энергодефицита при ХСН были получены при изучении биоптата миокарда во время кардиохирургических операций: уровень АТФ в миокарде больных с ХСН оказался на 30% ниже, чем в контроле [29]. Магнитно-резонансная спектроскопия хоть и подтвердила энергодефицит, однако оставила открытым вопрос о вовлеченности таких важных клеточных компартментов, как саркомеры и ионные насосы [45]. В дальнейшем не только был подтвержден *in vivo* дефицит высокоэнергетических фосфатов, но также было установлено нарушение их термодинамики и кинетики. Так, если отношение креатинфосфата (КФ) к АТФ (наиболее точного маркера сдвигов в энергетизме) снижается одинаково (на 30%) как при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), так и при ГЛЖ с ХСН, то поток АТФ и КФ через креатинкиназную систему снижался на те же

30% при ГЛЖ, но гораздо более выражено (на 65%) – при развитии ХСН на фоне ГЛЖ [52]. Данное исследование продемонстрировало не только глубокий, но и специфический энергодефицит при сердечной недостаточности.

Закономерным является вопрос, насколько «энергетическое голодание» декомпенсированного сердца является существенным в прогностическом плане. Такие данные получены в отношении дилатационной кардиомиопатии: установлено значение отношения КФ/АТФ как независимого предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности [45].

Таким образом, наряду со структурным, электрическим, функциональным при ХСН происходит и метаболическое remodelирование сердца, суть которого состоит в различной степени отрицательной регуляции ферментов, играющих ключевую роль в обеспечении энергетического метаболизма. Фенотипические изменения выражаются в перераспределении субстрата для окисления в отношении СЖК и глюкозы, ригидности обменных реакций в ответ на увеличение работы сердца [35, 42]. Частичный возврат миокарда к фетальному типу окислительного метаболизма при ХСН, по-видимому, отражает достаточно стереотипную реакцию, поскольку наблюдается и при других видах повреждения сердца. Вместе с тем вопрос о патофизиологической сущности этого процесса (в какой мере подобная перестройка приоритетов в использовании субстратов окисления отражает адаптивный механизм и в какой, напротив, выступает повреждающим явлением, сопряженным с дальнейшим усугублением патологических изменений структуры и функции сердца) остается без окончательного однозначного ответа. Тем не менее модификация использования миокардом субстратов окисления представлялась плодотворной гипотезой для поиска новых фармакологических подходов к контролю за течением ХСН. И на сегодня прямое либо опосредованное воздействие на окисление СЖК рассматривается как одна из адекватных мишеней для реализации метаболического подхода в лечении ХСН [42].

Ишемическая и некоронарогенная ХСН

Исторически ренессанс метаболической терапии в кардиологии связан с лечением больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В основе современной концепции метаболической терапии ИБС (как значимого компонента комплексного лечения) лежит представление о патологической роли СЖК как биохимических модуляторов цепи патологических изменений в миокарде при его ишемии.

При этом фактором, лимитирующим повреждающее воздействие СЖК и нормализующим метаболические нарушения, является обеспечение использования сердца углеводов в качестве альтернативного источника энергии. Из этого следует, что фармакологические средства, используемые для целей метаболической терапии, должны соответствовать по крайней мере одному из двух основных критериев – ограничивать утилизацию миокардом СЖК и/или интенсифицировать гликолитическое расщепление углеводов.

3-кетоацил-КоА-тиолаза (тиолаза) – фермент-мишень для действия триметазида. Подавление его активности в митохондриях частично переключает биосинтез АТФ с β -окисления СЖК и повышает утилизацию лактата и глюкозы. Подобная трансформация метаболизма является наиболее рациональным путем обеспечения энергией миоцитов при дефиците кислорода. Аналогичная метаболическая ситуация складывается в раннем онтогенезе: сердце плода, развивающееся в условиях гипоксии, использует глюкозу как основной энергетический источник [41]. Снижение ингибирующего влияния ацетил-КоА на пируватдегидрогеназу в условиях его уменьшенного образования из СЖК повышает вклад аэробного гликолиза в синтез макроэргов, способствует ускорению ресинтеза КФ и пополнению пула АТФ и КФ, обеспечивая возрастание устойчивости клетки к гипоксии [38]. Угнетение превращения пирувата в лактат сопряжено с уменьшением внутриклеточного ацидоза, а также перегрузки внутриклеточных структур ионами Na^+ и Ca^{2+} [50].

Важным параллельным механизмом действия триметазида является усиление использования активированных длинноцепочечных форм СЖК в синтезе фосфолипидов. Это, с одной стороны, предотвращает накопление промежуточных форм СЖК в клетке, с другой – может оказывать дополнительный мембраностабилизирующий эффект [58].

На сегодняшний день из разнородной группы препаратов для метаболической коррекции энергетического обмена в терапии ИБС доказательная база в отношении ингибиторов тиолазы триметазида и ранолазина (действие которого в последние годы усматривают во влиянии на поздние натриевые каналы) оказалась убедительной для регламентации их использования в лечении больных со стабильной стенокардией [1, 2, 5].

Метаболическая терапия ИБС не только получила серьезный стимул для развития благодаря исследованиям кардиопротекторных свойств и результатам плацебо-контролируемых рандомизированных

исследований, но и нашла широкое применение в реальной лечебной практике. Интересно, что антиангинальный и антиишемический эффекты триметазида в наибольшей мере оказались выраженными у лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом, т.е. категорий пациентов с высоким риском развития ХСН [56, 57].

Представленный недавно анализ испытаний по использованию триметазида у больных с ИБС (которых в исследование вошло более 19 тыс.) показал, что этот препарат регуляции энергетического метаболизма не уступает по антиангинальному и антиишемическому эффектам медикаментам гемодинамического действия – нитритам, кальциевым антагонистам, активаторам калиевых каналов, т.е. препаратам, не влияющим на частоту сердечных сокращений [16].

Энергодефицит, гипоксия, ацидоз, оксидативный стресс, нарушение структуры и функции клеточных мембран и, соответственно, функционирования ионных каналов представляют собой только первичное звено многоэтапных изменений, приводящих к глубоким изменениям морфологии и функции сердца при ИБС и закономерно переходящих в развитие ишемической миокардиопатии. Именно последняя явилась той ХСН, в отношении которой были предприняты первые попытки изменить клиническое течение и прогноз заболевания путем манипуляции с метаболизмом миокарда.

Интерес к метаболической терапии как к новому подходу в лечении ХСН отражают многочисленные обзоры по данной проблеме. И хотя речь идет о ряде препаратов, главенствующее место в этом списке занимает триметазидин [9, 30, 49, 54]. Данные, полученные уже на настоящем этапе, свидетельствуют о том, что совокупность эффектов при метаболической терапии ишемической кардиомиопатии (как и других видов кардиальной патологии) значительно сложнее, чем это представлялось ранее, в особенности если сопоставить с упрощенными представлениями о метаболической терапии, присущими кардиологии конца прошлого столетия.

Основой метаболической терапии при ХСН стали представления о субстрате окисления как главной детерминанте кардиальной энергетики. Если подсчитать, сколько молекул АТФ образуется при утилизации атома кислорода, то для СЖК это – 2,8 молекул, в то время как для углеводов (глюкозы или лактата) – 3,17, т.е. на 11% больше. В действительности эти простые математические подсчеты неправомерны, и в биологических объектах различия оказываются гораздо более существенными [14, 48]. В экспериментах на свиньях переключение с максимальной

утилизации углеводов на максимальную утилизацию СЖК сопровождалось приростом потребления кислорода на 50% [34]. В условиях адренергической стимуляции повышение потребления кислорода на 60% на 2/3 опосредовалось через повышение уровня СЖК [42]. Эти экстремальные модели, которые трудно расценивать как физиологичные, тем не менее приемлемы для объяснения цепи потенциально повреждающих изменений, прежде всего перегрузки внутриклеточной системы СЖК.

Первые данные о положительном влиянии триметазида у пациентов с ишемической кардиомиопатией были опубликованы в 1990 г., еще до начала эры широкого использования β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении ХСН, чем, возможно, и объясняется установленное выраженное повышение фракции выброса (ФВ) у пациентов с ХСН – на 11% [15]. В последующем в составе современной комбинированной терапии способность триметазида улучшать морфофункциональное состояние сердца, повышать толерантность к физическим нагрузкам, улучшать качество жизни была продемонстрирована у больных с ишемической кардиомиопатией [11, 12, 18, 19, 20, 23]. Столь же благоприятный эффект наблюдался и при ишемической кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом [13, 22, 61]. Можно думать об универсальности действия триметазида на течение и прогноз ХСН: во всяком случае, аналогичные ишемической кардиомиопатии позитивные сдвиги со стороны насосной деятельности сердца, симптомов заболевания, уровня физической активности зарегистрированы и при дилатационной кардиомиопатии [17, 28, 62]. Улучшение сократимости при этом регистрировалось со стороны как левого, так и правого желудочков [28]. Неким диссонансом в этом перечне являются данные исследования о влиянии триметазида у 60 пациентов с неишемической (85% – идиопатическая и 15% – гипертензивная) кардиомиопатией. Дополнительное назначение триметазида в дозе 70 мг/сут на протяжении 6 мес не привело к изменению ФВ, максимального потребления кислорода, функционального класса (ФК). В то же время обращает на себя внимание улучшение результатов пробы с 6-минутной ходьбой (443 ± 25 и 506 ± 79 метров, $p=0,03$) [63].

Наряду с уменьшением ФК ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке дополнительное назначение триметазида пожилым больным с ХСН II-III ФК по NYHA и нарушениями ритма сердца сопровождалось выраженным уменьшением эктопической активности. В группе из

40 пациентов, получавших триметазидин в суточной дозе 70 мг, при холтеровском мониторинге ЭКГ число единичных желудочковых экстрасистол статистически значимо уменьшалось на 23,6%, парных – на 57,6%, эпизодов нестойкой желудочковой тахикардии – на 58,3%, что было более существенно по сравнению с контрольной группой (42 пациента), получавшей исключительно стандартную терапию – 6,9, 28,8 и 36,8% соответственно. Параллельно проведенный фармакоэкономический анализ показал целесообразность включения триметазидина в состав комплексной терапии ХСН с позиций стоимость/эффективность [4].

Первый метаанализ, посвященный применению триметазидина при ХСН, был опубликован в 2010 г. [27]. Он основывался на результатах 17 плацебо-контролируемых исследований, в которые было включено 955 пациентов и в которых анализировалась хотя бы одна из таких конечных точек: смерть, госпитализация, динамика морфофункциональных параметров сердца – ФВ, конечнодиастолического (КДО) и конечносистолического (КСО) объемов левого желудочка, ФК ХСН по NYHA, способность увеличивать длительность физической нагрузки. В анализируемых исследованиях суточная доза триметазидина составляла 60–70 мг, а длительность наблюдения колебалась от 4 нед до 24 мес.

Метаанализ показал значимое улучшение морфофункционального состояния сердца.

ФВ повышалась при ХСН ишемического (на 7,37%) и неишемического генеза (на 8,72%); у пациентов с сахарным диабетом и ХСН ишемического происхождения (на 6,19%). Наиболее выраженной эта положительная динамика была у тяжелых больных с ХСН IV ФК по NYHA (на 10,87%). Следует отметить, что такое положительное влияние на сократительную способность сердца сохранялось и у пациентов, получавших стандартную терапию с включением β -адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. При этом уменьшался КСО (на 10,37 мл) при неизменности КДО.

Об улучшении функционального состояния организма свидетельствовало как уменьшение ФК СН на 0,41, так и повышение длительности физической нагрузки на 30,26 с. Анализ исходов продемонстрировал достоверное снижение смертности от сердечной недостаточности (ОР 0,29; 95% ДИ 0,17–0,49), частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (ОР 0,429; 95% ДИ 0,30–0,58). Общая смертность при лечении триметазидином (7,5%) была ниже, чем в группе плацебо (на 27,5%).

В последующем метаанализе L. Zhang и соавт., включившем 16 рандомизированных исследований

с участием 884 пациентов с ХСН, получены несколько иные результаты [65]. Лечение триметазидином выражено и достоверно снижало частоту госпитализаций (ОР 0,43; $p=0,03$). В то же время, хоть показатель общей смертности и уменьшался, эта динамика оказалась статистически не значимой (ОР 0,47; $p=0,27$). Также метаболическая терапия ассоциировалась не только с повышением ФВ левого желудочка на 6,46% ($p<0,0001$), увеличением времени физической нагрузки на 63,75 с ($p<0,0001$), но и со снижением ФК ХСН на 0,57 ($p=0,0003$), конечносистолического (-6,67 мм, $p<0,0001$) и конечнодиастолического диаметра левого желудочка (-6,05 мм, $p<0,0001$), а также уровня мозгового натрийуретического пептида (-203,40 пг/мл, $p=0,0002$). Таким образом, в данном анализе не установлено достоверного влияния на общую смертность, однако указывается, что включение в терапию больных с ХСН триметазидина снижает частоту госпитализации в связи с кардиальными осложнениями, улучшает клиническую симптоматику и насосную функцию сердца, положительно влияет на ремоделирование левого желудочка.

Несомненно, обсуждаемые метаанализы имели ограничения, главным из которых следует считать малое количество обследованных пациентов, что особенно критично в отношении параметров, относящихся к жестким конечным точкам. Как и в многочисленных обзорах, сфокусированных на метаболическом подходе в лечении ХСН, акцентируется внимание на том, что необходимы крупномасштабные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания, результаты которых, возможно, ответят на такой важный вопрос, как назначение триметазидина в дополнение к стандартной терапии ХСН. О целесообразности применения триметазидина у больных с ХСН (ФВ<45%, возраст – 65 ± 5 лет) свидетельствуют результаты международного мультицентрового ретроспективного когортного исследования, в которое вошли 669 пациентов, из которых 362 получали дополнительно триметазидин по меньшей мере 12 нед. Общая смертность при применении триметазидина снизилась на 11,3%, кардиоваскулярная – на 8,5%. Также на протяжении 5 лет наблюдения частота госпитализации уменьшилась на 10,4% [25].

Таким образом, на данном этапе использования триметазидина как препарата для метаболической коррекции у пациентов с ХСН со сниженной ФВ можно говорить о рациональности его применения для улучшения функционального состояния пациентов и повышения качества их жизни, улучшения морфофункционального состояния сердца

с отчетливым повышением ФВ, снижением частоты госпитализаций.

В отличие от систолической дисфункции, для ХСН с сохраненной ФВ, несмотря на ее широкое распространение с тенденцией к дальнейшему росту в связи с постарением населения, проведенные исследования, как правило, заканчивались без видимого результата. Именно поэтому в отношении этого вида ХСН декларируются принципы терапии, обозначаются показанные и противопоказанные препараты, их дозировки, темпы титрации [6]. Хорошо известно, что основным «популяционным поставщиком» ХСН с сохраненной ФВ является артериальная гипертензия. При сравнительном исследовании стандартной 9-месячной терапии β-адреноблокатором и ингибитором АПФ и их комбинации с триметазидином (70 мг/сут) у 96 больных (возраст 75-89 лет) гипертонической болезнью с/без ХСН с сохраненной ФВ получены отчетливые положительные клинические эффекты триметазидина. Установлено количественно более выраженное обратное развитие ГЛЖ сердца и улучшение его механической функции (как диастолической, так и систолической). В цитируемой работе акцентируется внимание на важности экстракардиальных влияний триметазидина – более выраженном снижении ригидности аорты, улучшении выделительной функции почек, оцениваемой по клиренсу креатинина [3]. Констатировано, что полимодальность действия триметазидина – воздействие не только на сердце, но и на крупные артериальные стволы, почки, определяет положительную динамику со стороны симптомов заболевания и в конечном итоге улучшает качество жизни.

Следует отметить, что способность триметазидина улучшать диастолическую функцию сердца отмечена и у пациентов с систолической дисфункцией. Так, у больных сахарным диабетом и идиопатической дилатационной кардиомиопатией в плацебо-контролируемом исследовании после 6-месячного лечения триметазидином в дозе 20 мг дважды в сутки, наряду с уменьшением маркеров воспаления, уровня NT-proBNP, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшение систолической функции сердца сочеталось с улучшением диастолической функции, что выразилось в росте отношения E/A [66].

Патогенетическая обоснованность перспективности коррекции нарушений энергетического метаболизма при ХСН с сохраненной ФВ подтверждается результатами изучения взаимосвязи между энергетическим обменом и релаксацией левого желудочка в условиях физической нагрузки [59].

Было установлено, что уже в состоянии покоя коэффициент КФ/АТФ в миокарде пациентов был более чем на 20% ниже, нежели в норме; нарастающий энергодефицит при физической нагрузке сопряжен с ухудшением активной релаксации левого желудочка и неадекватным гемодинамическим обеспечением (прирост частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объемов крови были существенно ниже при ХСН).

Среди механизмов действия триметазидина, определяющих его положительное действие на механическую деятельность сердца при ХСН, важное место отводится антифибротическим влияниям. Развитие миокардиального фиброза представляется существенным этапом трансформации компенсаторной сущности гипертрофии сердца в патологическую противоположность, что приводит к развитию декомпенсации. В экспериментальной модели на крысах линии Sprague-Dawley через 20 нед после применения триметазидина наблюдалось ингибирование кумуляции коллагена, экспрессии фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) и продукции СРК. Именно уменьшенное образование свободных радикалов является сигналом для синтеза ФРСТ. Было показано, что данный препарат вызывает снижение их образования в фибробластах в ответ на стимуляцию ангиотензином II. Таким образом, триметазидин ингибирует образование ФРСТ и развитие фиброза миокарда через НАДН-оксидный путь генерации свободных радикалов [36].

Внимание исследователей обращено и на неметаболические эффекты триметазидина в условиях экспериментального моделирования ХСН. Так, на модели ишемической ХСН показана его независимая от блокады тиолазы способность восстанавливать редокс-потенциал и мембранный потенциал митохондрий [17]. Триметазидин при 24-часовой гипоксии в культуре тканей миокардиоцитов правого и левого желудочков уменьшал апоптоз, что было связано с ростом экспрессии miRNA-2121 [37].

В механизмах положительного влияния триметазидина существенную роль играют экстракардиальные факторы. Так, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии было выявлено, что поглощение СЖК сердцем не изменялось, интенсивность β-окисления уменьшалась только на 10%. В то же время снижалась инсулинорезистентность, оцениваемая по динамике уровня глюкозы, инсулина, НОМА-индексу [61]. Аналогичная ситуация прослеживается у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической кардиомиопатией, у которых

установлено не только влияние триметазидина на инсулинорезистентность скелетной мускулатуры, но и параллельное улучшение эндотелиальной функции [43]. Повышение уровня липопротеинов высокой плотности на 11% выступает в качестве компонента обеспечения эффективности терапии, учитывая их прямой кардиопротекторный эффект в эксперименте [8, 26].

Обсуждаются и такие стороны действия триметазидина при ХСН, как снижение основного обмена. У 44 больных с систолической СН после 3 мес применения триметазидина по сравнению с группой стандартной терапии в большей мере увеличивалась ФВ, снижался ФК по NYHA и улучшалось качество жизни. Снижение основного обмена при лечении триметазидином (с 1677 ± 264 до 1580 ± 263 ккал/сут), не регистрировалось в контрольной группе (с 1679 ± 304 до 1690 ± 337 ккал/сут, $p=0,03$). Отмеченный параллелизм между обменом целостного организма и систолической функцией сердца, по мнению авторов, может указывать на вклад периферических метаболических эффектов в благоприятную клиническую динамику при лечении триметазидином [24].

Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют не только об улучшении морфофункционального состояния сердца, функционального состояния пациентов, качества жизни, снижении частоты госпитализаций, но и убедительно доказывают, что регуляция метаболизма в отношении модификации использования субстрата окисления от СЖК к глюкозе оказывает отчетливое благотворное влияние как на биохимизм миокарда, так и на его морфологию и электрогенез. Для доказательства влияния триметазидина на жесткие конечные точки, такие как смертность, развитие осложнений, несомненно, нужны специально спроектированные проспективные крупномасштабные исследования.

Література

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 4. – С. 85-92.
- Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло?
- Єна Л.М., Грушовська В.М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболічної терапії // Серце та судини. – 2010. – № 2. – С. 90-96.
- Морозова Т.Е., Иванов Е.П., Рыкова С.М. Клинико-экономические аспекты применения триметазидина МВ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца // Кардиология. – 2011. – Т. 51. – № 9. – С. 35-41.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.
- 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. – Vol. 45, № 1. – P. 37-50.

- Alter D.A., Ko D.T., Tu J.V. et al. The Average Lifespan of Patients Discharged from Hospital with Heart Failure // J Gen Intern Med. – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1171-1179. Epub 2012 May 2.
- Al-Zadjali M.A., Godfrey V., Khan F. et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 747-753.
- Ardehali H., Sabbah H.N., Burke M.A. et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 120-129.
- Ashrafian H., Frenneaux M.P., Opie L.N. Metabolic mechanisms in heart failure // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 434-448.
- Belardinelli R., Lacalaprice F., Faccenda E. et al. Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2008. – Vol. 15. – P. 533-540.
- Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 2164-2170.
- Belardinelli R., Cianci G., Gigli M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy // J Cardiovasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 51. – P. 611-615.
- Boehm E.A., Jones B.E., Radda G.K. et al. Increased uncoupling proteins and decreased efficiency in palmitate-perfused hyperthyroid rat heart // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 977-983.
- Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy // Eur Heart J. – 1990. – Vol. 11. – P. 207-212.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A. et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis // Cardiology. – 2011. – Vol. 120, № 2. – P. 59-72.
- Dedkova E.N., Seidlmayer L.K., Blatter L.A. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure // J. Mol Cell Cardiol. – 2013. – Vol. 59. – P. 41-54.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 5. – P. 161-155.
- Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A. et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy // Am Heart J. – 2007. – Vol. 154, № 3. – P. 602. – e1-5.
- El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study // Am J Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5. – P. 271-278.
- Essop F., Opie L.H. Metabolic therapy for heart failure // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1765-1768.
- Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // Am Heart J. – 2003. – Vol. 146, № 5. – E18.
- Fragasso G., Pallosi A., Puccetti P. et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 992-998.
- Fragasso G., Salerno A., Lattuada G. et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 18. – P. 1495-5000.
- Fragasso G., Rosano G., Baek S.H. et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 163. – P. 320-325.
- Frias M.A., James R.W., Gerber-Wicht C. et al. Lang Native and reconstituted HDL activate STAT3 in ventricular cardiomyocytes via ERK1/2: role of sphingosine-1-phosphate // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 82. – P. 313-323.
- Gao W., Ning N., Hao G. et al. Meng Trimetazidine: A meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 4. – P. 278-286.
- Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M. et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24. – P. 277-282.
- Ingwall J.S., Weiss R.G. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function // Circ Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 135-145.
- Jaswal J.S., Keung W., Wang W. et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart // Biochim Biophys Acta. – 2011. – Vol. 1813, № 7. – P. 1333-1350.
- Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure // Heart Fail Rev. – 2000. – Vol. 5. – P. 167-173.

32. Kempainen J., Fujimoto T., Kalliokoski K.K. Myocardial and skeletal muscle glucose uptake during exercise in humans // *J Physiol.* – 2002. – Vol. 542. – P. 403-412.
33. Korvald C., Elvenes O.P., Myrmet T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. 1345-1351.
34. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C. et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7. – P. 45-56.
35. Lionetti V., Stanley W.C., Recchia F.A.. Modulating fatty acid oxidation in heart failure // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 90, № 2. – P. 202-209.
36. Liu F., Yin L., Liu W. et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miRNA-21 expression // *Int.J.Mol.Med.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 849-855.
37. Liu X., Gai J., Gao W. et al. Trimetazidine inhibit pressure overloaded-induced cardiac fibrosis through NADPH-oxidase-ROS-CTGF pathway // *Cardiovas Res.* – 2010. – Vol. 88, № 1. – P. 150-158.
38. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1 (Suppl. O). – P. 32-39.
39. Lopaschuk G.D., Stanley W. Glucose metabolism in the ischemic heart // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 313-315.
40. Lopaschuk G.D., Wambolt R., Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts // *J. Pharm. Exp. Therap.* – 1993. – Vol. 264. – P. 135-144.
41. McNulty P.H., Jagasia D., Cline G.W. et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 8. – P. 917-922.
42. Mjos O.D., Bugge-Asperheim B., Kiil F. Factors determining myocardial oxygen consumption (MVO2) during elevation of aortic blood pressure. Relation between MVO2 and free fatty acids // *Cardiovasc Res.* – 1972. – Vol. 6. – P. 23-27.
43. Monti L.D, Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. 54-59.
44. Murray A.J., Anderson R.E., Watson G.C. Uncoupling proteins in human heart // *Lancet.* – 2006. – Vol. 364. – P. 1786-1788.
45. Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1140-1151.
46. Oliver M., Opie I. Effect of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, № 8890. – P. 155-158.
47. Opie L.H., Knuuti J. The Adrenergic-Fatty Acid Load in Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 54, № 18. – P. 1637-1646.
48. Opie L.H., Thandroyen F.T., Muller C. et al. Adrenaline-induced «oxygen-wastage» and enzyme release from working rat heart. Effects of calcium antagonism, beta-blockade, nicotinic acid and coronary artery ligation // *J Mol Cell Cardiol.* – 1979. – Vol. 11. – P. 1073-1094.
49. Pananismany C., Mellana W.M., Selvaraj D.R. et al. Metabolic modulation: A new target in treatment of heart failure // *Am. J. Ther.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 197-201.
50. Renaud I.F. Internal pH, Na⁺ and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1988. – Vol. 1, № 6. – P. 677-686.
51. Schonfeld P., Wojtczak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species // *Free Radic Biol Med.* – 2008. – Vol. 45. – P. 231-241.
52. Smith G.S., Bottomley P.A., Schulman S.P. et al. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1151-1158.
53. Stanley W.S., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol Rev.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1093-1129.
54. Strumia E., Pelliccia F., Ambrosio G.D. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv Ther.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 99-123.
55. 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. – Vol. 3. – P. 315-322.
56. Szwed H., Pachoci R., Domnjal-Boshenska M. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A Substudy from TRIMPOL-I // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 215-220.
57. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. Anti-ischemic efficacy and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris // *Clin. Drugs Invest.* – 2000. – Vol. 19. – P. 1-8.
58. Tabbi Aneni I., Helies-Toussaint C., Morin D. et al. Prevention of heart failure in rats by trimetazidine treatment – a consequence of accelerated phospholipid turnover // *Pharmacol. Exp. Therap.* – 2003. – Vol. 304. – P. 1003-1009.
59. Phan T.T., Abozguia K., Nallur Shivu G. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency // *J Am Coll Cardiol.* – 2009 – Vol. 54, № 5. – P. 402-409.
60. Tillquist M.N., Maddox T.M. Update on diabetic cardiomyopathy: inches forward, miles to go // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1813, № 7. – P. 1333-1350. *Curr Diab Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 305-313.
61. Thrainsdottir I.S., Von Bibra H., Malmberg K. et al. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 101-108.
62. Tuunanen H., Engblom E., Naum A. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, № 12. – P. 1250-1258.
63. Winter J.L., Castro P.F., Quintana J.C. et al. Effects of trimetazidine in non-ischemic heart failure: a randomized study // *J Card Fail.* – 2014. (Epub ahead of print).
64. Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective // *Heart Fail. Rev.* – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 187-203.
65. Zhang L., Lu Y., Jiang H. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 10. – P. 913-922.
66. Zhao P., Zhang J., Yin X.G. et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Life Sci.* – 2013. – Vol. 92, № 11. – P. 633-638. ■

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клиническая дилемма

M. Komajda, C. Lam

European Heart Journal (2014) 35. 1022-1032

Введение

Согласно данным крупных эпидемиологических исследований сердечная недостаточность (СН) может формироваться и при нормальной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). При этом удельный вес пациентов, страдающих СН с сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF), достигает половины от общей численности больных с СН (J. McMurray et al., 2012). В отличие от прогноза при СН со сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF) прогноз при HFpEF за последние десятилетия не улучшился. Это лишь подчеркивает тот факт, что эффективной терапии данного синдрома разработать до сих пор не удалось (T. Owan et al., 2006; R. Bhatia et al., 2006).

Цель предлагаемого обзора состоит в том, чтобы осветить главные тенденции, связанные с решением проблемы HFpEF; обсудить противоречия, накопившиеся при изучении этого синдрома; проанализировать причины неудач, которыми заканчиваются попытки улучшить прогноз HFpEF; раскрыть современную идеологию концептуальных рандомизированных клинических испытаний (РКИ).

Является ли HFpEF особым синдромом?

Существует ли синдром HFpEF?

Концепция, согласно которой HFpEF представляет собой отдельный феномен, возникла два десятилетия назад. Современные рекомендации ESC исходят из того, что HFpEF является важным синдромом недостаточности кровообращения. Такая точка зрения обоснована следующими аргументами: 1) по данным эпидемиологических исследований, HFpEF страдает почти половина больных с СН

(C. Lam et al., 2011); 2) HFpEF присущи классические изменения гемодинамики, свойственные СН в целом; в частности – повышение давления наполнения ЛЖ, нарушение дилатации сосудов малого и большого кругов кровообращения (M. Zile et al., 2004; B. Borlaug et al., 2006; S. Kubo et al., 1991; C. Lam et al., 2009); 3) нейрогуморальная активация, типичная для СН как таковой: вовлечение ренин-ангиотензиновой системы (РАС), альдостерона, симпатической нервной системы (D. Kitzman et al., 2002; G. Guder et al., 2007).

HFpEF – этап в эволюции СН или отдельная болезнь?

Ответ на вопрос – что такое HFpEF: одна из стадий течения обычной HFrEF или абсолютно самостоятельное заболевание? – пока не получен (рис. 1) (G. DeKeulenaer, D. Brutsaert, 2011; B. Borlaug,

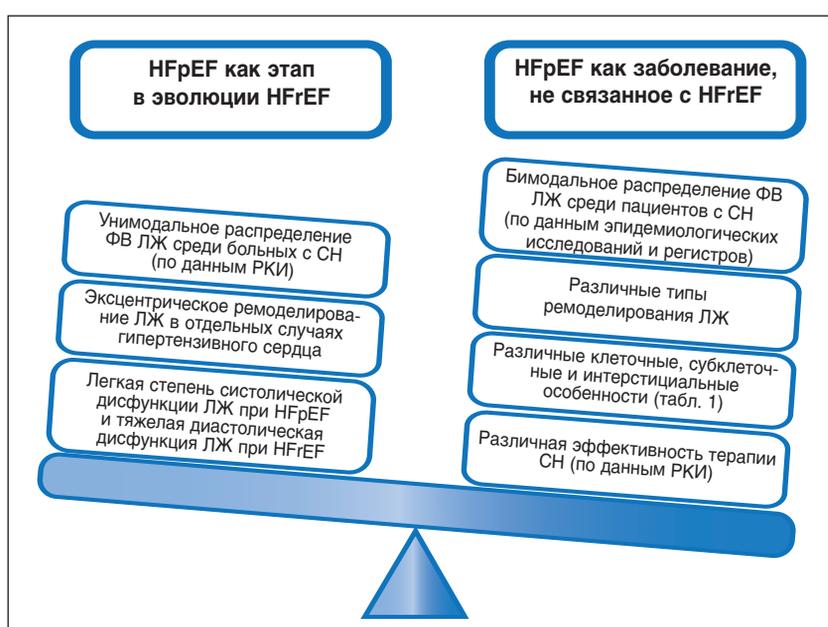


Рис. 1. Аргументы в пользу двух конкурирующих гипотез: HFpEF как этап в развитии HF (слева) и HFpEF как заболевание, полностью отличающееся от HF (справа)

М. Redfield, 2011). В пользу того, что HFpEF и HFrEF – это перекрестные синдромы или стадии единого патологического процесса, свидетельствуют унимодальное распределение ФВ ЛЖ у пациентов с СН, по данным исследовательских программ CHARM (S. Solomon et al., 2005) и IMPROVEMENT of Heart Failure (J. Cleland et al., 2002); наличие небольшой систолической дисфункции ЛЖ при HFpEF и диастолической дисфункции ЛЖ при HFrEF (Н. Fukuta, W. Little, 2007; J. Wang et al., 2008; В. Borlaug et al., 2009; Y. Tan et al., 2009); формирование у больных с гипертензивным поражением миокарда эксцентрического ремоделирования ЛЖ и HFpEF (М. Drazner, 2005).

Однако после того, как в анализ, основанный на данных исследования CHARM (W. Gaasch et al., 2009) и регистров (J. Bronzwaer, W. Paulus, 2009), включили большее количество пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, оказалось, что ФВ ЛЖ характеризуется бимодальным распределением. Бимодальный характер распределения ФВ ЛЖ при СН был также подтвержден результатами 2 независимых исследований, в которые вошли больные с хронической СН и разными величинами ФВ ЛЖ (S. Solomon et al., 2005; G. Fonarow et al., 2007). Эти данные служат весомым аргументом в пользу того, что HFpEF и HFrEF представляют собой две разные болезни. Помимо того, трансформация сохраненной ФВ ЛЖ в сниженную – явление достаточно редкое, причем обусловленное главным образом развитием инфаркта миокарда (Y. Tan et al., 2009; J. Bronzwaer, W. Paulus, 2009). Наконец, несмотря на перекрест систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, между HFpEF и HFrEF существуют фундаментальные отличия по характеру ремоделирования миокарда – на уровне как отдельных камер, так и ультраструктурной организации. В частности, HFpEF присуща дилатация ЛЖ (эксцентрическое ремоделирование), а при HFrEF размеры этой камеры нормальные или почти нормальные, хотя толщина миокардиальной стенки по отношению к объему ЛЖ увеличена (концентрическое ремоделирование) (М. Zile et al., 2004; D. Kitzman et al., 2002; С. Lam et al., 2007; F. Bursi et al., 2006; В. Borlaug et al., 2010; С. Baicu et al., 2005; van Heerebeek et al., 2006). Морфологическим отличиям между HFpEF и HFrEF сопутствуют и функциональные отличия, касающиеся, в частности, соотношения «конечно-систолическое давление – объем ЛЖ» (В. Borlaug et al., 2009; С. Lam et al., 2007; М. Kawaguchi et al., 2003; S. Schwartenberg et al., 2012). Так, наклон кривой «конечно-систолическое давление – объем ЛЖ», или конечно-систолический эластанс, значительно

снижен при HFpEF, но увеличен в условиях HFpEF (рис. 2А). Как следствие, пациенты с HFpEF демонстрируют благоприятный ответ на артериальные

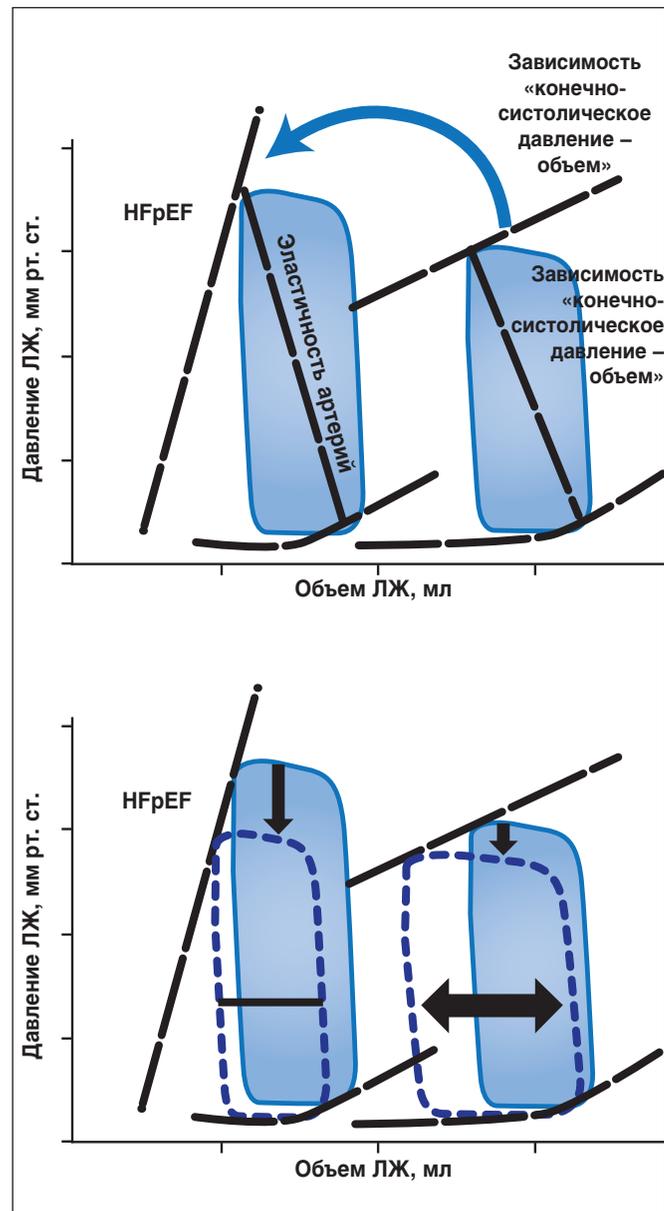


Рис. 2. Особенности графика зависимости «давление – объем» при HFpEF (изображен черным цветом) и HFrEF (изображен красным цветом) исходно (А) и после введения вазодилаторов (В)

(А) Изогнутая стрелка указывает на более крутой подъем графика зависимости «конечно-систолическое давление – объем» при HFpEF по сравнению с HFrEF.
(В) График зависимости «давление – объем» до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) назначения вазодилаторов. Стрелки сопоставляют степень падения АД и динамику ударного объема при HFpEF и HFrEF в ответ на введение вазодилаторов. При HFpEF артериальные вазодилаторы вызывают минимальное падение АД и значительное повышение ударного объема. Напротив, увеличение при HFrEF крутизны графика зависимости «конечно-систолическое давление – объем» вызывает более отчетливое снижение АД в ответ на введение вазодилаторов, что чревато уменьшением ударного объема.

вазодилататоры: у них лишь незначительно падает артериальное давление (АД) и существенно возрастает ударный объем (S. Schwartzberg et al., 2012). Напротив, при HFpEF кривая «конечно-систолическое давление – объем ЛЖ» располагается не так полого, из-за чего больные становятся более чувствительными к изменениям внутрисосудистого объема. В результате артериальные вазодилататоры снижают АД гораздо отчетливее (рис. 2B). Указанные различия могут быть частичным объяснением того, почему, по данным РКИ, вазодилататоры, улучшая прогноз при HFpEF, не оказывают влияния на исходы HFpEF (S. Yusuf et al., 2003; B. Massie et al., 2008; J. Cleland et al., 2006).

Отличия между HFpEF и HFrEF проявляются как на тканевом, так и на клеточном уровнях (табл. 1). При HFpEF кардиомиоциты сужены и удлинены, плотность миофибрилл в них снижена. У пациентов с HFpEF и диаметр кардиомиоцитов, и их напряжение в покое увеличены. На субклеточном уровне при HFpEF жестких изоформ макромолекулярного титина больше, чем при HFrEF. Считается, что эти изоформы ответственны за более высокий уровень напряжения кардиомиоцитов в покое и более отчетливое его падение при фосфорилировании. На интерстициальном уровне варианты СН существенно отличаются особенностями обмена матриксного коллагена. В частности, при HFpEF преобладают такие изменения в балансе матриксных металлопротеаз и их ингибиторов, которые ведут к усилению деградации внеклеточного матрикса (L. van Heerebeek et al., 2006; A. Borbely et al., 2005; B. Lopez

et al., 2006; L. van Heerebeek et al., 2012; B. Lopez et al., 2010; L. van Heerebeek et al., 2008; G. Aurigemma et al., 2006).

HFpEF – механический результат суммы сопутствующих заболеваний или самостоятельный патофизиологический синдром?

HFpEF – болезнь пожилых людей, поэтому неудивительно, что среди таких пациентов отмечается высокая распространенность сопутствующей гериатрической патологии – как сердечно-сосудистой, так и вызванной поражением других органов и систем. Действительно, у 70% амбулаторных больных с HFpEF индекс Чарлсона – взвешенная шкала для оценки прогностической значимости сопутствующих заболеваний – составляет ≥ 3 баллов (B. Borlaug et al., 2010). Сопутствующая патология способствует развитию манифестной декомпенсации HFpEF, участвует в формировании желудочковой и сосудистой дисфункции, ухудшает функциональный статус и прогноз (C. Lam et al., 2011; S. Mohammed et al., 2012; F. Edelmann et al., 2011; S. Ather et al., 2012; M. Packer, 2011; R. Campbell et al., 2012; M. Redfield et al., 2003; T. Phan et al., 2010; Y. Liu et al., 2009).

После того как в формировании HFpEF была осознана важность сопутствующей патологии, встал вопрос о том, что, собственно, этот синдром собой представляет: механический результат суммы сопутствующих заболеваний у пожилого пациента с одышкой или самостоятельное заболевание? (M. Packer, 2011) Были сопоставлены показатели

Таблица 1. Отличия между HFpEF и HFrEF на клеточном, субклеточном и интерстициальном уровнях

Характеристика	HFpEF	HFrEF
Диаметр кардиомиоцитов	↑	↓
Плотность миофибрилл	↑	↓
Пассивное напряжение кардиомиоцитов в покое	↑↑	↑
Чувствительность кардиомиоцитов к кальцию	↑↑	↑
Нарушения фосфорилирования саркомерных белков	↑↑	↑
Соотношение изоформ титина N2BA/N2B	↓	↑
Активность миокардиальной протеинкиназы	↓	↑
Окислительный стресс в миокарде	↑	↔
Концентрация миокардиального циклического гуанозинмонофосфата	↓	↑
Экспрессия миокардиального предшественника натрийуретического пептида-108 типа В	↔/↑	↑↑
Объемная фракция периваскулярного коллагена	↑	↑↑
Объемная фракция коллагена, синтезированного в связи с повреждением ткани	↑	↑↑
Соотношение эндомиокардиальных матриксной металлопротеазы-1 / тканевого ингибитора металлопротеазы-1	↔	↑↑
Конечные продукты необратимого гликирования в миокарде (при СН диабетического генеза)	↑	↑↑

смертности у больных, которые входили в РКИ, изучавшие HFpEF, и у пациентов того же возраста и пола с такой же сопутствующей патологией, обследованных в рамках РКИ по изучению артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД). Оказалось, что между обследованными лицами существует значительное отличие: у больных с HFpEF в отличие от пациентов без СН регистрировалась гораздо более высокая смертность, хотя сопутствующих заболеваний было меньше (R. Campbell et al., 2012). На сопутствующую патологию были сделаны поправки. Однако они не смогли нивелировать свойственную больным с HFpEF большую тяжесть гемодинамических расстройств по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с АГ, подобранными по полу и возрасту. Эти данные свидетельствуют о том, что HFpEF представляет собой самостоятельное заболевание.

Является ли HFpEF однородным синдромом?

Изначально был предложен термин «диастолическая СН», который отражал ведущий патофизиологический механизм, ответственный за формирование данного синдрома, — диастолическую дисфункцию ЛЖ. В работе M. Zile и соавт. (2004), обследовавших 47 больных с СН и нормальной ФВ ЛЖ, были продемонстрированы нарушения релаксации и комплаенса ЛЖ. Популяционные исследования также показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ наблюдается у значительной части взрослых лиц без СН, которых обследовали амбулаторно (M. Redfield et al., 2003). Более того, как оказалось, у пациентов с систолической СН вероятность умеренной/тяжелой диастолической дисфункции ЛЖ выше, чем у больных с так называемой диастолической СН (F. Vursi et al., 2006). В любом случае, главное отличие пациентов с HFpEF от здоровых людей и больных с АГ, подобранных по возрасту, полу, площади поверхности тела и принадлежащих к общей популяции, состоит в прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ (C. Lam et al., 2007).

В других патогенетических исследованиях пытались дать ответ на концептуальный вопрос: является ли HFpEF однородным синдромом диастолической СН. В этих работах было показано наличие у таких пациентов самых разнообразных аномалий, в частности нарушений взаимодействия между ЛЖ и артериями при физической нагрузке (B. Borlaug et al., 2010; M. Kawaguchi et al., 2003), снижение дилатационного резерва системных сосудов (B. Borlaug et al., 2006, 2010), хронотропная недостаточность

(B. Borlaug et al., 2006; T. Phan et al., 2010); нарушения сократимости миокарда при нормальной ФВ ЛЖ (B. Lopez et al., 2010; Y. Liu et al., 2009); дисфункция левого предсердия (V. Melenovsky et al., 2007); легочная гипертензия на фоне патологии сосудов малого круга кровообращения (C. Lam et al., 2009; T. Thenappan et al., 2011); эндотелиальная дисфункция (B. Borlaug et al., 2010; E. Akiyama et al., 2012); объемная перегрузка, обусловленная внесердечными причинами (M. Maurer et al., 2005). Вполне возможно, что в каждом из этих патогенетических исследований была допущена систематическая ошибка отбора: только 2% госпитализированных больных с HFpEF удовлетворяют всем критериям, необходимым для включения в исследование, оценивающее статические и динамические аспекты диастолической функции ЛЖ (A. Prasad et al., 2010). Это, в свою очередь, можно рассматривать как аргумент в пользу того, что HFpEF является не однородным, а гетерогенным синдромом, объединяющим в себе несколько патогенетических вариантов (S. Shah, 2013): диастолическую дисфункцию ЛЖ, индуцированную физической нагрузкой; хроническую перегрузку объемом; ассоциацию с правожелудочковой СН и/или легочной гипертензией. Очевидно, в реальности проявления СН гораздо более разнообразны (табл. 2).

Принцип, который положен в основу дизайна РКИ, посвященных HFpEF, — «выборка должна включать всех больных» — следует признать дезориентирующим, поскольку данный вариант СН характеризуется патофизиологической гетерогенностью. Лечение HFpEF как единого недифференцированного синдрома, естественно, не может улучшить прогноз. Углубленное изучение различных патогенетических вариантов HFpEF позволит разработать РКИ, отличающиеся более адекватным дизайном.

Как диагностировать HFpEF?

Точное распознавание HFpEF до сих пор считается вопросом сложным и противоречивым. Существует несколько подходов (R. Vasan, D. Levy, 2000; R. Yturralde, W. Gaasch, 2005; W. Paulus et al., 2007; C. Yancy et al., 2013). Оригинальные критерии (R. Vasan, D. Levy, 2000) недостаточно чувствительны, поскольку достоверный диагноз подразумевает, во-первых, определение ФВ ЛЖ в течение <72 ч от начала манифестации СН, а во-вторых, инвазивную верификацию диастолической дисфункции ЛЖ. Между тем в реальных условиях эти требования трудновыполнимы. Кроме того, современные рекомендации не обязывают измерять ФВ ЛЖ

Таблица 2. Гетерогенность HFpEF

Патогенетический механизм	Клиническая характеристика
Диастолическая дисфункция ЛЖ	«Чистая» диастолическая СН
Жесткость функционального комплекса «ЛЖ – артерии» в систолу	«Обычная» HFpEF у пациентов с АГ, ожирением, СД
Нарушения во взаимодействии между ЛЖ и артериями	
Нарушения миокардиальной сократимости	Ассоциация с ИБС
Снижение резервной толерантности к физической нагрузке	Ранняя HFpEF (с диастолической дисфункцией ЛЖ, индуцированной физической нагрузкой)
Хронотропная недостаточность	
Дисфункция левого предсердия	Наличие в большинстве случаев фибрилляции предсердий
Легочная гипертензия	Легочная гипертензия и/или правожелудочковая СН
Объемная перегрузка	Экстракардиальные причины, обуславливающие объемную перегрузку (хроническая болезнь почек, анемия)
Эндотелиальная дисфункция	

в момент острой декомпенсации, поскольку результаты внутриспирального определения данного показателя (после стабилизации состояния пациента) ничем не отличаются (S. Gandhi et al., 2001).

Также вызывает сомнение необходимость инвазивной верификации диастолической дисфункции ЛЖ, поскольку этот феномен обнаруживают у всех больных, имеющих клиническую картину СН при нормальной ФВ ЛЖ.

Однако с учетом низкой специфичности субъективных признаков СН и существования в старческом возрасте сопутствующей патологии, протекающей с такими же жалобами, как СН, диастолическую дисфункцию ЛЖ нужно верифицировать. На основании консенсуса экспертов ESC были разработаны рекомендации, согласно которым диагностика HFpEF подразумевает (помимо катетеризации сердца) также эхокардиографическое определение диастолической дисфункции ЛЖ (доплерография, изучение структурных особенностей сердца с измерением массы ЛЖ и размеров левого предсердия), измерение уровня натрийуретических пептидов, диагностику фибрилляции предсердий (W. Paulus et al., 2007).

Как бы то ни было, любой из предложенных диагностических подходов основан на обоснованной констатации 1) симптоматики СН; 2) сохраненной ФВ ЛЖ; 3) структурных нарушений ЛЖ и/или его диастолической дисфункции (рис. 3). В современных рекомендациях ряд вопросов остается открытым: 1) отсутствие чувствительных критериев диагностики у пациентов, которые на фоне физической

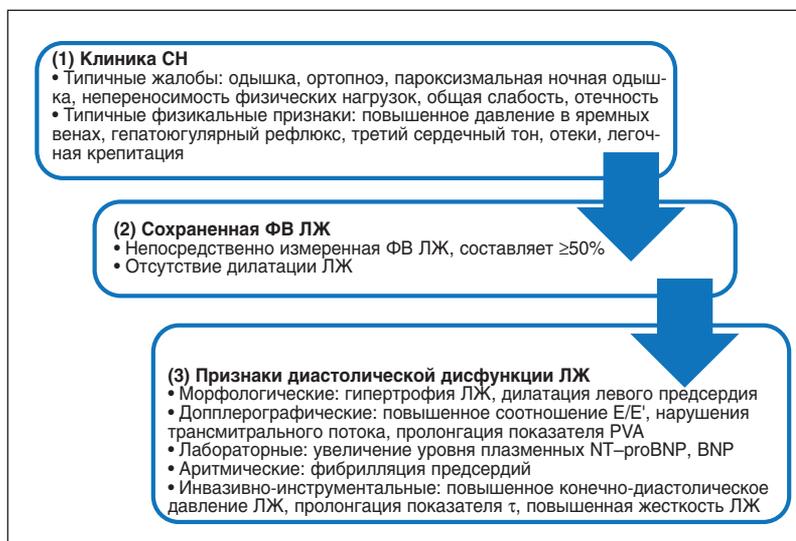


Рис. 3. Алгоритм диагностики HFpEF. В целом все предложенные к настоящему времени диагностические критерии основаны на: 1) клинике СН; 2) обоснованной констатации сохранности ФВ ЛЖ; 3) верификации диастолической дисфункции ЛЖ, критерии которой включают морфологические, доплерографические, лабораторные, аритмические и инвазивно-инструментальные признаки

нагрузки имеют повышенное давление наполнения ЛЖ, а в покое – нормальное; 2) разнообразие клинических форм HFpEF и распознавание патогенетических механизмов, лежащих в их основе; 3) влияние клинически значимых сопутствующих заболеваний на диагностику HFpEF. К прочим вопросам, которые традиционно считаются спорными, относят выбор оптимальной точки разделения между сохраненной и нормальной ФВ ЛЖ; ранжирование пациентов, ФВ ЛЖ которых находится в «серой зоне» (40-50%) или переходит от одной градации к другой (S. Dunlay et al., 2012). Следует отметить, что проверка какого-либо из диагностических

подходов в проспективном исследовании на большой и неселективной популяции больных с СН до сих пор не выполнялась.

Каковы причины смерти пациентов с HFpEF?

Пожилые больные с HFpEF одновременно могут страдать несколькими сопутствующими заболеваниями. Следовательно, для того чтобы дифференцировать риск, обусловленный сопутствующей патологией, от риска, ассоциированного с HFpEF, необходимо иметь представления о смертности, характерной для того или иного заболевания.

Как показали многочисленные работы, при HFpEF наблюдается значительная годовая смертность, которая колеблется в пределах 10-30%, причем этот показатель в эпидемиологических исследованиях выше, чем в РКИ (M. Chan, C. Lam, 2013). Согласно выводам метаанализа, объединившего результаты 31 исследования, частота суммарной смертности при HFpEF составляет 121 случай на 1000 пациенто-лет (95% доверительный интервал 117-126 случаев). При сопоставлении пациентов с СН и лиц контрольной группы, подобранных по возрасту и характеру сопутствующей патологии, было выяснено, что HFpEF ассоциируется с более высокой смертностью, вполне сравнимой со смертностью при HFrEF (T. Owan et al., 2006; R. Bhatia et al., 2006). При HFpEF большинство летальных исходов имеет сердечно-сосудистое происхождение. Так, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель составляет 51-60% (D. Henkel et al., 2008), а согласно результатам РКИ достигает примерно 70% (S. Solomon et al., 2004; M. Zile et al., 2010). При этом ведущими причинами служат внезапная смерть и смерть, обусловленная СН. В то же время, по сравнению с HFrEF, при HFpEF отмечается меньшая частота сердечно-сосудистой и внезапной смерти, а также смерти, обусловленной СН. Соответственно, у больных с HFpEF чаще регистрируются летальные исходы, вызванные внесердечными причинами.

У пациентов с HFpEF летальные исходы, обусловленные экстракардиальной патологией, встречаются чаще. Это объясняется различиями между показателями смертности, полученными в эпидемиологических исследованиях и в РКИ. Также могут иметь значение отличия HFpEF от HFrEF. В то же время остается неизвестным, в какой мере экстракардиальная патология предсказывает при HFpEF летальный исход: эти заболевания сами по себе не объясняют разницу в смертности между соответствующими когортами больных с СН. Как было показано для популяций, входивших в исследование Olmsted

County study и РКИ TIME-CHF, распространенность ИБС обратно пропорциональна уровню смертности, обусловленной экстракардиальными заболеваниями (P. Rickenbacher et al., 2012). Вероятное объяснение заключается в том, что пациенты с HFpEF, умирая вследствие этих болезней, избегают таким образом коронарной смерти. Кроме того, при ИБС нередко возникает острый инфаркт миокарда, также способствующий формированию HFpEF. Соответственно, у больных с HFpEF достаточно высок риск коронарной смерти.

Как лечить пациентов с HFpEF?

В современных международных рекомендациях подчеркивается, что лечение HFpEF доказательной базы не имеет. ESC рекомендует назначать таким больным диуретики (борьба с одышкой и отеками), проводить адекватную антигипертензивную и антиишемическую терапию, контролировать частоту сердечного ритма – ЧСР – пациенты с жестким миокардом обычно плохо переносят тахикардию (J. McMurray et al., 2012).

Больным с HFpEF и HFrEF назначают разные препараты. Например, согласно данным крупного регистра OPTIMIZE HF, при HFpEF по сравнению с HFrEF и стационарно, и амбулаторно чаще назначают амлодипин; реже – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты альдостерона, β -адреноблокаторы, петлевые диуретики и дигоксин. Эта тенденция сохраняется при сопоставлении СН с ФВ ЛЖ >50% и СН с ФВ \leq 50%, но \geq 40% (G. Fonarow et al., 2007). В международном метаанализе MAGGIC, включавшем результаты РКИ и обсервационных исследований, также было показано, что пациенты с HFpEF и HFrEF получают различное лечение.

β -Адреноблокаторы и антагонисты кальция

Замедление ЧСР приводит к улучшению релаксации жесткого ЛЖ, т.е. к увеличению времени его диастолического наполнения. В то же время замедление ЧСР у больных без исходной тахикардии способствует удлинению диастазиса, обесценивающего значимость трансмитрального кровотока (W. Little, S. Brucks, 2005). Кроме того, для HFpEF достаточно характерна хронотропная недостаточность, которая ассоциируется со сниженной толерантностью к физической нагрузке. В таких случаях хронотропный резерв может оказаться ключевым фактором, обеспечивающим увеличение минутного объема сердца на фоне выполнения физических нагрузок (B. Borlaug et al., 2010; T. Phan et al., 2009). Это объясняет, почему в лечении HFpEF до сих пор

не определена роль β -адреноблокаторов. В РКИ SENIOR, которое включало 2128 пожилых (в возрасте >70 лет) больных с СН и ФВ ЛЖ <35%, частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистым заболеванием) снижалась на 14% (M. Flather et al., 2005). Эффект лечения у пациентов с ФВ ЛЖ >35% и <35% оказался одинаковым (Van Veldhulsen et al., 2009). Поскольку выбранная точка разделения между больными была очень мала (ФВ ЛЖ 35%), результаты исследования нельзя экстраполировать на пациентов с HFpEF (ФВ ЛЖ \geq 50%). Кроме того, в субисследованиях, использовавших эхокардиографию, не удалось продемонстрировать сколько-нибудь заметного влияния небиволола на систолическую либо диастолическую дисфункцию ЛЖ (S. Ghio et al., 2006). В РКИ ELANDD небиволол не уменьшал выраженность жалоб и не повышал толерантность к физической нагрузке. В то же время на фоне терапии этим препаратом регистрировали положительную корреляцию между снижением пиковой ЧСР, с одной стороны, и пиковым потреблением кислорода — с другой (V. Conraads et al., 2012). В рамках регистра OPTIMIZE HF была создана модель, в которую вводили поправки на уровень риска и местоположение исследовательского центра. Модель показала, что между назначением β -адреноблокаторов при выписке из стационара и смертностью/частотой повторной госпитализации на 60–90 сут связь отсутствует (G. Fonarow et al., 2007). Наконец, по данным регистра SONHERE, у больных с ФВ ЛЖ >40% положительное влияние карведилола на смертность, клинический статус и потребность в госпитализации было менее отчетливым (B. Massie et al., 2007). Однако согласно результатам D. Dobro и соавт. (2007) назначение β -адреноблокаторов больным с HFpEF достоверно снижает смертность в течение первых 25 мес лечения.

Эффективность антагониста кальция верапамила, обладающего отрицательным хронотропным действием, изучена недостаточно. В небольшом исследовании было установлено, что это средство несколько уменьшает выраженность субъективной симптоматики и улучшает толерантность к физической нагрузке (J. Setaro et al., 1990).

Таким образом, наличие у β -адреноблокаторов и верапамила положительного влияния на HFpEF не доказано.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Назначение антагонистов РАС обосновано тем, что эти препараты подавляют способность

ангиотензина II стимулировать гипертрофию и фиброз миокарда.

Влияние ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на исходы при HFpEF изучали в 3 РКИ. В РКИ CHARM Preserved, включавшем 3023 пациента с ФВ ЛЖ >40%, сопоставляли эффекты кандесартана (целевая доза — 32 мг/сут) и плацебо (S. Yusuf et al., 2003). Согласно полученным результатам кандесартан не снижает сердечно-сосудистой смертности, однако уменьшает частоту госпитализаций, обусловленных СН. В РКИ PER CHF обследовали пожилых больных с ФВ ЛЖ >40% и эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции ЛЖ (J. Cleland et al., 2006). Среди пациентов, получавших периндоприл (целевая доза — 4 мг/сут), частота первичной конечной точки (смерть от любой причины + госпитализация, обусловленная СН) не снижалась. Отсутствие положительного результата может объясняться, во-первых, длительным периодом набора (что влечет за собой частые случаи переходов больных из одной группы в другую), а во-вторых, небольшой численностью обследованных. Примечательно, что, по данным post hoc анализа, выполненного через 1 год после начала наблюдения, в группе периндоприла отмечалась тенденция к положительной динамике. Масштабное РКИ I-PRESERVED включало 4128 пожилых пациентов с СН и ФВ ЛЖ >45%. Больных распределяли на группы ирбесартана и плацебо (B. Massie et al., 2008). Спустя примерно 50 мес от начала исследования ирбесартан не снижал ни комбинированный первичный (смерть от любой причины + госпитализация, обусловленная СН), ни вторичные исходы.

Таким образом, отсутствие положительных эффектов ингибиторов АПФ и БРА при HFpEF резко контрастирует с ситуацией, характерной для HFpEF. Однако согласно данным крупного когортного исследования, в которое включали без предварительного отбора больных с HFpEF, антагонисты РАС уменьшают общую смертность.

Дигоксин

В РКИ DIG субпопуляцию пациентов с ФВ ЛЖ >45% рандомизировали на группы плацебо и дигоксина. Между этими группами не удалось найти отличий по общей и сердечно-сосудистой смертности; смертности, обусловленной СН; комбинированному исходу (смерть вследствие СН + госпитализация через 37 мес от начала наблюдения). В то же время отмечали тенденцию к снижению частоты госпитализаций, обусловленных СН.

Почему РКИ, проведенные ранее, не продемонстрировали эффективность терапии?**Причины, связанные с особенностями больных**

Отбор пациентов с HFrEF сопряжен с рядом трудностей. Во-первых, характерные для СН жалобы и объективная симптоматика неспецифичны и свойственны состояниям, которые нередко сопутствуют HFrEF (ожирение, анемия, почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких). Во-вторых, до сих пор отсутствует общепринятый критерий нормальной ФВ ЛЖ. Так, согласно Рекомендациям ESC пороговым значением следует считать 50%, однако в РКИ, посвященных изучению HFrEF, использовали более низкие величины (>40% в РКИ CHARM Reserved, >45% в РКИ I-PRESERVE), которые могут отражать наличие у больных выраженной систолической дисфункции ЛЖ и, следовательно, свидетельствовать о том, что клинический профиль обследованных скорее соответствует HFrEF. В-третьих, в повседневной практике обычно не прибегают к инвазивной верификации диастолической дисфункции ЛЖ, а значит, нужно использовать ее неинвазивные маркеры, среди которых особая роль принадлежит такому доплерографическому показателю, как соотношение E/E'. В то же время возрастает интерес к ряду суррогатных маркеров, в частности, увеличению левого предсердия, гипертрофии ЛЖ, повышению уровня сывороточных натрийуретических пептидов. Единственным РКИ, в котором использовали адекватный эхокардиографический критерий диастолической дисфункции ЛЖ, был PEP CHF (J. Cleland et al., 2006). Таким образом, нельзя исключить, что у пациентов, которых включали в упомянутые РКИ, была не HFrEF, а гипертрофия ЛЖ в сочетании с экстракардиальными причинами одышки, например ожирением. В любом случае необходимо признать следующий факт: в РКИ, посвященных HFrEF, частота сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций, обусловленных СН, была выше аналогичных показателей, регистрировавшихся в РКИ, которые включали больных с АГ, имеющих гипертрофию ЛЖ, или без таковой. Следовательно, у пациентов, вошедших в упомянутые РКИ, HFrEF все-таки действительно была (R. Campbell et al., 2012).

Причины, связанные с особенностями заболевания

Критерии включения в РКИ, оценивавшие прогноз, а также в недавно проведенные концептуальные исследования (РКИ Aldo-DHF, PARAMOUNT, RELAX) указывают на значительную гетерогенность пациентов по возрасту и уровню

нейрогуморальной активации, которую оценивали по концентрации плазменного натрийуретического пептида типа В (BNP) и/или его N-концевого предшественника (NT-proBNP). Следовательно, в РКИ включали больных, имеющих СН различной тяжести. Между тем пожилые пациенты с HFrEF и давней АГ имеют избыток экстрацеллюлярного матрикса в миокарде и поэтому недостаточно чувствительны к какой-либо лекарственной терапии («слишком больны, чтобы им стало лучше»). Кстати, post hoc анализ РКИ I-PRESERVE показал, что ирбесартан улучшает клинические исходы у больных с более низкими концентрациями плазменного NT-proBNP. Значит, вполне возможно, что лекарственная терапия (например, назначение БРА) оказывает благоприятное влияние только на ранних стадиях СН.

В то же время высказывается мнение, согласно которому дизайн РКИ Aldo-DHF, изучавшего спиронолактон, был отнюдь не идеальным. В частности, включенные пациенты оказались слишком «легкими» и имели лишь небольшую дисфункцию ЛЖ, о которой судили, основываясь на анализе E/E', уровня плазменного NT-proBNP и толерантности к физической нагрузке. Это объясняет, почему на ранних стадиях HFrEF толерантность к физической нагрузке не повышается (J. Cleland, P. Pelligori, 2013). В исследовании Ex-DHF-Pilot у больных с ранней стадией HFrEF дозированные нагрузки эффективно повышали пиковое потребление кислорода (F. Edelmann et al., 2011). Кроме того, у половины пациентов, входивших в РКИ Aldo-DHF, течение СН оказалось достаточно тяжелым, чтобы соответствовать европейским критериям диагностики HFrEF. При этом действие спиронолактона на E/E' и пиковое потребление кислорода было у данных больных таким же, как и у пациентов, которые не полностью удовлетворяли критериям ESC. Вероятно, влияние на толерантность к физической нагрузке лекарственных и немедикаментозных методов лечения HFrEF зависит от стадии СН.

Причины, связанные с особенностями РКИ

РКИ PEP CHF и I-PRESERVE, которые оценивали прогноз, отличались длительным периодом набора больных в группы. Скорее всего, это было связано с теми трудностями, которые сопутствуют подтверждению клинического диагноза HFrEF, в том числе с помощью кардивизуализирующих методик. Как следствие, пациенты часто выбывали из исследования, а кроме того, многие из них на протяжении всего периода наблюдения получали «неослепленный» антагонист PАС. Например,

в РКИ I-PRESERVE примерно пятая часть больных, рандомизированных в группу ирбесартана, все время принимала ингибитор АПФ, а треть пациентов из активной ветви исследования выбыла. Из РКИ PEP CHF выбыло 40% больных, рандомизированных в группу периндоприла, и 36% пациентов, рандомизированных в группу плацебо. «Неослепленный» ингибитор АПФ принимал каждый третий больной.

Как отмечалось выше, наиболее распространенным исходом при HFpEF являются сердечно-сосудистые смерть или иное событие (S. Solomon et al., 2004; M. Zile et al., 2010). Доля пациентов, умирающих вследствие внесердечных причин, увеличивается параллельно росту ФВ ЛЖ. Следовательно, по сравнению с HFpEF при HFpEF препараты сердечно-сосудистой группы будут гораздо меньше влиять на летальные исходы, большинство из которых являются экстракардиальными.

Причины, связанные с особенностями изучаемых препаратов

Конечной точкой фармакологических эффектов БРА и ингибиторов АПФ служит подавление синтеза либо действия ангиотензина II и альдостерона, которые стимулируют фиброз и гипертрофию миокарда. Кроме того, установлено, что БРА более отчетливо, чем β -адреноблокаторы, уменьшают выраженность гипертрофии ЛЖ при АГ (B. Dahlöf et al., 2002). Таким образом, довольно трудно объяснить, почему при HFpEF блокада PАС не приносит ощутимого эффекта.

Было показано, что у больных с HFpEF нейрогуморальная активация, о которой судили по уровню плазменных NT-проBNP/BNP, выражена в меньшей степени, чем при HFpEF, причем у трети пациентов с HFpEF концентрация этих веществ находится в нормальных пределах (V. Anjan et al., 2012). В то же время увеличение уровня плазменного NT-проBNP является очень мощным предиктором неблагоприятного исхода HFpEF (M. Komajda et al., 2011). По данным РКИ I-PRESERVE, ирбесартан не снижает повышенные маркеры деградации коллагена периферических тканей, хотя фиброз и избыточное образование внеклеточного матрикса считаются отличительными чертами HFpEF (H. Krum et al., 2011). Таким образом, можно предположить, что при HFpEF причиной неэффективности антагонистов PАС служат особенности нейрогуморального профиля и обусловленные ими

патогенетические механизмы заболевания, в том числе ремоделирование миокарда.

В целом отсутствие эффекта от традиционной терапии у пациентов с HFpEF лишь отражает плохое понимание патофизиологии этого синдрома и подчеркивает то, что стандартный подход в таких случаях не работает. Возникла настоятельная потребность в смене наших представлений о тех механизмах HFpEF, которые следует корректировать в первую очередь, и о пациентах, на которых прежде всего нужно распространять новые подходы.

Новая концепция HFpEF

В основе новой концепции HFpEF лежат специфические изменения структурно-функциональных свойств миокарда (W. Paulus, T. Carsten, 2013). Центральное место в данной концепции занимает представление о провоспалительном статусе и диффузной дисфункции эндотелия, что приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO) для кардиомиоцитов, уменьшению содержания циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) в миокарде и подавлению активности протеинкиназы G (PKG).

Центральная роль патогенетического механизма, вовлекающего систему «NO – цГМФ – PKG», наглядно представлена на рисунке 4 (C. Lam, D. Brutsaert, 2012; M. Oelze et al., 2013). Эндотелиальная дисфункция, свойственная таким важным факторам риска HFpEF, как СД и АГ, обуславливает оксидативный стресс с образованием большого количества свободных радикалов, инактивирующих NO

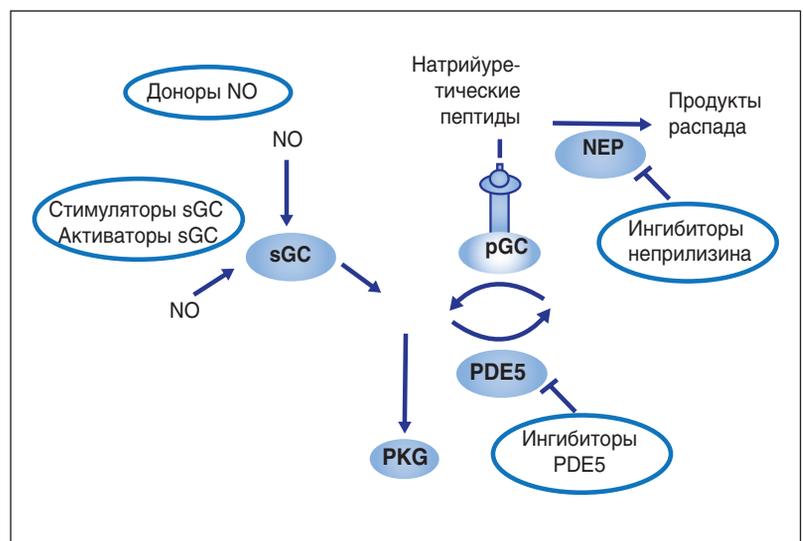


Рис. 4. Роль сигнального пути «NO – цГМФ – PKG» в формировании HFpEF

NO – оксид азота; сGC – растворимая гуанилатциклаза; NEP – нейтральная эндопептидаза; рGC – гуанилатциклаза, связанная с клеточной мембраной; PKG – протеинкиназа G; PDE5 – фосфодиэстераза-5; сГМФ – циклический гуанилатмонофосфат

в эндотелии. Это снижает биодоступность NO для кардиомиоцитов. цГМФ является вторичным мессенджером, участвующим в ключевых патогенетических механизмах, в том числе в стабилизации сердечно-сосудистой системы, росте и сократимости клеток, процессах воспаления. Гуанилатциклазы представляют собой ферменты, катализирующие превращение гуанозин-5'-трифосфата в цГМФ. Субъединица гуанилатциклазы, связанная с клеточной мембраной, выполняет функции рецептора для натрийуретических пептидов. В то же время растворимая гуанилатциклаза является рецептором NO. Эффекторами цГМФ служат цГМФ-зависимые протеинкиназы, в частности PKG. Нарушения, возникающие в сигнальном пути «NO – цГМФ – PKG» при HFpEF, ответственны за развитие концентрического ремоделирования ЛЖ, повышение жесткости кардиомиоцитов (из-за недостаточного фосфорилирования титина), накопление коллагена в миокарде (рис. 4).

Уроки концептуальных РКИ, проведенных за последние годы

До сих пор все попытки лечить HFpEF, воздействуя на систему «NO – цГМФ – PKG», терпели неудачу. Эффективность экзогенных нитратов и донаторов NO зависит от их биотрансформации в активное NO-содержащее соединение. Помимо этого, при длительном их применении к ним развивается толерантность, а иногда они парадоксальным образом даже усугубляют эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, а также стимулируют высвобождение эндотелина-1 (M. Oelze et al., 2013).

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

цГМФ инактивируется фосфодиэстеразой-5 (ФДЭ-5), поэтому подавление ФДЭ-5 тормозит его разрушение. Это способствует реализации ряда благоприятных эффектов, в частности улучшению релаксации миокарда и обратному развитию ремоделирования ЛЖ. Согласно экспериментальным данным гиперэкспрессия ФДЭ-5 индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов, которая подвергается обратному развитию при введении селективного ингибитора ФДЭ-5 силденафила (M. Zhang et al., 2008). В небольшом клиническом исследовании было показано, что у больных с HFpEF и легочной гипертензией силденафил, назначаемый в течение 12 мес, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, уменьшает его гипертрофию и снижает давление в легочной артерии (M. Guazzi et al., 2011). Однако в РКИ RELAX благоприятные эффекты силденафила подтвердить не удалось (M. Redfield et al., 2013).

В этом исследовании, включавшем 216 пожилых пациентов с HFpEF, силденафил назначали на протяжении 24 нед. По окончании терапии максимальная толерантность к физической нагрузке, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, клинический статус, качество жизни, ремоделирование ЛЖ и его диастолическая функция не изменялись. Этим результатам предложено несколько объяснений: отсутствие у больных легочной гипертензии, высокая частота хронотропной недостаточности, слишком малая продолжительность РКИ. Исходный уровень плазменного NT-proBNP был значительно повышен. Это указывает на тяжесть СН, которая, таким образом, становится более резистентной к проводимой терапии. Кроме того, считается, что основным патогенетическим механизмом HFpEF является не столько избыточное «разрушение» цГМФ, сколько его недостаточная «продукция». Это также служит объяснением неэффективности лекарственных средств, подавляющих инактивацию цГМФ. Следовательно, при HFpEF может оказаться перспективной стимуляция синтеза цГМФ.

Стимуляторы sGC

Небольшие молекулы непосредственно стимулируют sGC двояким образом. Во-первых, повышают ее чувствительность к эндогенному NO, стабилизируя связь NO – sGC. Во-вторых, активируют sGC через NO-независимые локусы связывания.

Во IIa фазе РКИ DILATE-1 изучали гемодинамические эффекты, профиль безопасности и особенности фармакокинетики 3 различных доз стимулятора sGC риоцигуата у больных с HFpEF и легочной гипертензией (D. Bondermann et al., 2013). На фоне приема 2 мг риоцигуата отсутствовала динамика первичной конечной точки (пиковые изменения mPAP через 6 ч от момента введения препарата). Риоцигуат хорошо переносился, достоверно увеличивал ударный объем и снижал систолическое АД, не влияя при этом на сосудистый тонус малого круга кровообращения и ЧСР. В РКИ SOCRATES-preserved планируется изучить эффективность и безопасность нового перорального стимулятора sGC BAY1021189 при декомпенсированной хронической СН, требующей госпитализации пациента.

Ингибиторы неприлизина

LCZ696 – сложная молекула, сочетающая в себе свойства ингибитора неприлизина (эндопептидазы 24-11) и БРА. Неприлизин является ферментом, разрушающим биологически активные натрийуретические пептиды. Подавление неприлизина повышает внутриклеточную концентрацию цГМФ,

улучшает процессы релаксации, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ (S. Solomon et al., 2012). В РКИ PARAMOUNT у 301 больного с HFrEF сопоставляли эффективность LCZ696 и валсартана, которые назначали на протяжении 36 нед (S. Solomon et al., 2012). В качестве первичной конечной точки была выбрана динамика концентрации плазменного NT-proBNP (маркера пристеночного стресса) к 12-й неделе от начала терапии. По сравнению с валсартаном LCZ696 достоверно снижал уровень плазменного NT-proBNP, однако к 36-й неделе это различие между препаратами не сохранялось. Кроме того, к концу РКИ LCZ696 более отчетливо уменьшал объем и линейные размеры левого предсердия, хотя прочие эхокардиографические параметры, в том числе показатели диастолической функции ЛЖ, изменений не претерпели. Запланировано проведение масштабного РКИ PARAGON-HF, в котором будут оценивать эффективность LCZ696 при HFrEF.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Активация альдостероном минералокортикоидных рецепторов вызывает задержку натрия, миокардиальный фиброз, эндотелиальную дисфункцию и гипертрофию сердца (B. Borlaug, W. Paulus, 2011). По данным ряда небольших исследований, антагонисты минералокортикоидных рецепторов при диастолической СН, возможно, оказывают положительные эффекты (A. Deswall et al., 2011). В РКИ Aldo-DHF 422 пациента с HFrEF были рандомизированы в группы спиронолактона (25 мг/сут) и плацебо, которые назначались в течение 12 мес (F. Edelmann et al., 2013). Спинонолактон умеренно, но достоверно улучшал диастолическую функцию ЛЖ, которую оценивали с помощью доплерографического показателя E/E'. При этом параллельно отмечалось снижение массы ЛЖ и уровня плазменного NT-proBNP. В то же время динамика максимальной толерантности к физической нагрузке, субъективных признаков СН и качества жизни отсутствовала. Это объясняется тем, что больные, включенные в данное РКИ, исходно имели лишь небольшую дисфункцию ЛЖ и умеренную выраженность симптомов, ограничивающих толерантность к физической нагрузке. Примечательно, что даже при HFrEF, для которой антагонисты минералокортикоидных рецепторов являются препаратами класса I, спиронолактон лишь в самой минимальной степени повышает толерантность к физической нагрузке (D. Phelan et al., 2012).

Недавно были представлены результаты РКИ TOP-CAT, в котором оценивали влияние спиронолактона

(целевая доза – 45 мг/сут) на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть + успешная реанимация после остановки сердца + госпитализация, обусловленная СН) у 3445 пожилых пациентов с HFrEF (A. Desai et al., 2011). В РКИ TOPCAT не удалось достичь достоверного снижения частоты первичной конечной точки. Однако при этом наблюдалось снижение на 17% риска госпитализации, обусловленной СН. Следовательно, у пожилых больных с HFrEF спиронолактон уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий.

Ранолазин

Ранолазин – селективный ингибитор позднего тока натрия, который активируется при СН и вызывает перегрузку кальцием, нарушая расслабление миокарда и оказывая проаритмогенное действие в фазу постдеполяризации (V. Maltsev et al., 2007). По данным небольшого РКИ RALI-DHF, включавшего 20 пациентов, внутривенное введение ранолазина на протяжении 24 ч умеренно улучшает гемодинамику, но не влияет на процессы расслабления миокарда (L. Maier et al., 2013). Острый лекарственный тест проводили после 13-дневного перорального приема ранолазина, который не изменял эхокардиографические показатели, уровень плазменного NT-proBNP и толерантность к физической нагрузке.

Ивабрадин

Ивабрадин – ингибитор тока I_f в синоатриальном узле – снижает повышенную ЧСР. Продемонстрированы положительные эффекты препарата у больных с HFrEF и синусовым ритмом (K. Swedberg et al., 2010). Селективное снижение ЧСР, увеличивая длительность диастолы, улучшает диастолическое наполнение, не оказывая сколько-нибудь заметного лузитропного и инотропного эффектов (P. Colin et al., 2002).

У мышей с экспериментальным СД и диастолической дисфункцией ЛЖ ивабрадин снижал эффективный артериальный и левожелудочковый конечнодиастолический эластанс, а также повышал растяжимость аорты (J. Reil et al., 2013). Кроме того, отмечались позитивные эффекты, обусловленные активацией SERCA 2a – ключевого фактора, участвующего в захвате кальция саркоплазматическим ретикуломом. Недавно было проведено исследование, в котором пациентов (n=61) с HFrEF и исходно повышенной ЧСР рандомизированно распределяли на группы ивабрадина (5 мг 2 р/сут) и плацебо, которые назначали в течение 7 дней (W. Kosmala et al., 2013). Отмечалось достоверное повышение толерантности к физической нагрузке. Параллельно

улучшалась динамика давления наполнения ЛЖ в ответ на физическую нагрузку, о чем судили по показателю E/E'. Исследование EDIFY, в которое планируют включить 400 больных с HFpEF, оценит влияние ивабрадина (целевая доза – 10 мг 2 р/сут) на показатель E/E' и прочие эхокардиографические параметры, дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой, а также уровень плазменного NT-proBNP через 8 мес от начала терапии.

Средства, разрушающие перекрестные связи конечных продуктов усиленного гликирования

Повышение диастолической жесткости ЛЖ является маркером его дисфункции, индуцированной СД, – важнейшим сопутствующим заболеванием у пациентов с HFpEF. Указанные изменения обусловлены накоплением в миокарде конечных продуктов усиленного гликирования. Последние, образуясь в ходе окислительных и неокислительных взаимодействий между белками и углеводами, откладываются во внеклеточном матриксе и формируют друг с другом перекрестные связи (J. Hartog et al., 2007).

Средства, разрушающие перекрестные связи конечных продуктов усиленного гликирования, изучались на экспериментальных моделях и в небольшом открытом клиническом исследовании, включавшем 23 пожилых больных с диастолической СН (W. Little et al., 2005). Спустя 16 нед от начала терапии отмечалось улучшение диастолической функции ЛЖ. Вопрос о том, действительно ли этот класс препаратов оказывает благоприятное действие при HFpEF и СД, должен быть решен в крупномасштабном и длительном РКИ с адекватным дизайном.

Прочие потенциально перспективные направления терапии Статины

Угнетая активность нескольких гуанозинтрифосфатсвязывающих белков, статины подавляют гипертрофию ЛЖ и снижают интенсивность синтеза коллагена в экспериментальных моделях (T. Natton et al., 2004; J. Martin et al., 2005). Тем не менее положительное влияние статинов на смертность при HFpEF было продемонстрировано лишь в одном небольшом исследовании (H. Fukuta et al., 2005). В то же время в РКИ GISSI розувастатин не оказал позитивного действия на 10% больных, у которых была относительно сохранная ФВ ЛЖ (L. Tavazzi et al., 2008).

Модуляторы кальциевого цикла

Для СН характерна дисфункция рианодиновых рецепторов, которые являются триггерами высвобождения кальция из внутриклеточного депо –

саркоплазматического ретикулума. Это ведет к утечке кальция, нарушению релаксации ЛЖ и процессов постдеполяризации (A. Lompre et al., 2010). В исследованиях *in vitro* был продемонстрирован положительный эффект K201 – стабилизатора рианодиновых рецепторов (A. Kelly et al., 2012). Однако клиническое изучение эффективности данного соединения пока не проводилось. Для СН характерна понижающая регуляция 2а изоформы Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA₂), которая отвечает за повторный захват кальция в саркоплазматический ретикулум. Этот феномен лежит в основе нарушений релаксации ЛЖ. У пациентов с HFpEF изучалась эффективность такого немедикаментозного подхода, как терапия геном SERCA₂, переносимого с помощью аденовируса. Метод продемонстрировал обнадеживающие результаты (M. Jessup et al., 2011), хоть и требует дальнейшего изучения.

МикроРНК

За последние 5 лет накопилось значительное количество данных, указывающих на важнейшую роль микроРНК – малых некодирующих молекул – в формировании сердечно-сосудистой системы и ее реакции на повреждающие воздействия (J. Chen, D. Wang, 2012; E. van Rooij, 2012). Предшественник «первичной» микроРНК, подвергаясь процессингу, созревает. Зрелая форма связывается с комплементарными молекулами целевых РНК-мессенджеров и ускоряет их разрушение и/или препятствует процессам трансляции. Кроме того, микроРНК может возвращаться в ядро и воздействовать на ДНК как фактор транскрипции. Установлено, что при СН микроРНК выборочно экспрессируется в миокарде, играя важную роль в прогрессировании заболевания, поскольку влияет на гены, определяющие дисфункцию ЛЖ при его ремоделировании (K. Ohtani, S. Dimmeler, 2011). Сейчас выполняются доклинические исследования, в которых оценивают эффективность перемещения микроРНК или подавления активности потенциально вредоносных молекул.

Физическая нагрузка

При хронической СН физическая нагрузка уменьшает выраженность субъективной симптоматики и улучшает качество жизни пациентов. Это реализуется благодаря коррекции эндотелиальной дисфункции, центральной гемодинамики, воспалительных процессов, нейрогуморальной активации, а также вследствие позитивного влияния

на структурно-функциональные особенности скелетной мускулатуры. В пилотном исследовании Ex-DHF больных (n=64) с HFpEF рандомизированно распределяли на 2 группы (F. Edelmann et al., 2011). В одной из них пациенты в дополнение к стандартной терапии выполняли специальный комплекс лечебной физкультуры, в другой назначалось только стандартное лечение. Через 3 мес на фоне лечебной физкультуры возрастало пиковое потребление кислорода, тогда как в группе стандартной терапии этот показатель не изменялся. Кроме того, физические нагрузки повышают количество баллов, которые больные набирают по шкале физической деятельности, способствуют обратному развитию предсердного ремоделирования и улучшают диастолическую функцию ЛЖ. В настоящее время проводится более крупное исследование, оценивающее влияние лечебной физкультуры на течение HFpEF.

Выводы

Вопросы корректной диагностики и эффективно-го лечения HFpEF не теряют своей актуальности до сих пор. Понимание патофизиологии этого состояния улучшилось, и в настоящее время все возрастающее значение придают лечебным подходам, в основе которых лежит воздействие на специфические сигнальные системы. Для проведения будущих РКИ чрезвычайно важно правильно выделить различные фенотипы пациентов с HFpEF. Предварительные результаты доклинических и ранних фаз клинических исследований свидетельствуют о существовании новых и перспективных методов лечения. Однако окончательный вывод об их эффективности можно сделать лишь на основании данных, которые будут получены в адекватно организованных РКИ.

Подготовил Глеб Данин ■

Исследование PARADIGM-HF: эффективность комбинации блокатора рецепторов ангиотензина/ингибитора неприлизина по сравнению с эналаприлом у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ

*McMurray J., Packer M., Desai A.S. et al.
New England Journal of Medicine 2014 Sep 11;
371(11): 993-1004*

Целью исследования было сравнить эффективность препарата LCZ696, представляющего собой комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина, с эналаприлом у больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В предыдущих исследованиях было показано, что эналаприл повышает выживаемость в данной группе пациентов.

Методы. В двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 8442 пациента с СН II, III и IV функционального класса и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Участников рандомизировали для получения LCZ696 (в дозе 200 мг 2 раза в сутки) или эналаприла в дозе 10 мг 2 раза в сутки в дополнение к рекомендованной терапии. В качестве первичной конечной точки рассматривалась кардиоваскулярная смертность или госпитализация по поводу СН.

Результаты. В связи со значительным преимуществом LCZ696 исследование было остановлено преждевременно после 27 мес наблюдения. На момент его завершения достижение первичной конечной точки наблюдалось у 914 (21,8%) пациентов, получавших LCZ696, и у 1117 (26,5%) больных, принимавших эналаприл (отношение риска в группе LCZ696 0,80; 95% доверительный интервал 0,73-0,87; $p < 0,001$). Уровень общей смертности составил 17,0% (711 пациентов) и 19,8% (835 больных) в группах, получавших LCZ696 и эналаприл соответственно (ОР смерти от любой причины 0,84; 95% ДИ 0,76-0,93; $p < 0,001$). Уровень кардиоваскулярной смертности составил 13,3% (558 больных) и 16,5% (693 пациента) при назначении LCZ696 и эналаприла соответственно (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89; $p < 0,001$). По сравнению с эналаприлом LCZ696 также снижал риск госпитализации по поводу СН на 21% ($p < 0,001$), улучшал симптоматику и сокращал физические ограничения, обусловленные СН ($p = 0,001$). В группе больных, получавших LCZ696, наблюдалась более высокая распространенность гипотензии и легкого ангионевротического отека и более низкая — таких неблагоприятных событий, как нарушение функции почек, гиперкалиемия и кашель.

Выводы. LCZ696 показал более высокую эффективность в снижении риска смерти и госпитализации при СН по сравнению с эналаприлом.

Частота сердечных сокращений после краткосрочного титрования дозы β -блокатора является предиктором общей смертности у пациентов пожилого возраста с СН: анализ исследования CIBIS-ELD

*Dungen H., Musial-Bright L., Inkort S. et al.
European Journal of Heart Failure 2014; 16:
907-914*

Цели. β -Блокаторы (ББ) улучшают клинический исход у пациентов с СН. Результаты исследования CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) показали, что в качестве цели терапии может рассматриваться не максимальная доза, а частота сердечных сокращений (ЧСС). Задачей предварительного анализа было оценить влияние достигнутых значений ЧСС при оптимизации терапии ББ на долгосрочную смертность.

Методы. Пациенты пожилого возраста, включенные в исследование CIBIS-ELD, после титрования дозы ББ в течение 12 нед были приглашены для проведения дополнительного 4-летнего наблюдения. Зависимость между общей смертностью, дозой ББ и ЧСС после титрования дозы оценивалась с помощью многофакторного регрессионного анализа. В общей сложности под наблюдением находились 728 пациентов (38% женщин; средний возраст — $72,9 \pm 5,4$). Наблюдение длилось 45 ± 9 мес.

Результаты. Уровень смертности составил 19% (134 пациента). Значительных отличий в исходной ЧСС между участниками с летальным и благоприятным исходом не наблюдалось. После поправки по таким факторам, как возраст, пол, функция ЛЖ, назначение ББ и функциональный класс по NYHA, результаты анализа показали, что увеличение ЧСС на 10 уд/мин при повышении дозы ББ ассоциировалось с ростом риска смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02-1,38; $p = 0,023$). Наиболее низкая смертность и наименьшее количество побочных эффектов, обусловленных терапией, наблюдались у пациентов с ЧСС в пределах 55-64 уд/мин. Конечная доза ББ не оказывала влияния на долгосрочную смертность.

Выводы. ЧСС после повышения дозы ББ является предиктором общей смертности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста. Доза препарата не оказывает влияния на смертность. Таким образом, у больных пожилого возраста, подверженных ХСН, следует титровать дозу препарата до достижения ЧСС в пределах 55-64 уд/мин.

Влияние увеличенной ЧСС на клинические исходы у пациентов с СН при сохраненной и сниженной фракции выброса левого желудочка: доклад из исследования CHART-2

Takada T., Sakata Y., Miyata S. et al. European Journal of Heart Failure 2014; 16: 309-316

Цели. Вопрос о взаимосвязи повышенной исходной ЧСС и ростом смертности у больных с СН при ФВ ЛЖ остается предметом дискуссий. В ходе исследования сравнивалось влияние исходной ЧСС на смертность у пациентов с СН при сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ.

Методы. В анализ было включено 2688 больных с СН и синусовым ритмом, которые составляли часть популяции исследования CHART-2 (The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District 2). Влияние повышенной ЧСС на прогноз оценивалось в двух подгруппах: у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ и $> 50\%$.

Результаты. Регрессионный анализ показал, что увеличенная исходная ЧСС ассоциировалась с повышением общей смертности у пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 1,77; $p=0,008$ при сохраненной ФВ ЛЖ; ОР 1,82; $p=0,001$ при сниженной ФВ ЛЖ). Влияние увеличенной исходной ЧСС на смертность от других причин была отмечена только у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Терапия β -блокаторами ассоциировалась с сокращением смертности по причине СН только у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Однако у больных с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдалось значительно более выраженное повышение смертности по причине СН при увеличенной ЧСС (ОР 3,79; $p=0,020$) по сравнению с таковым у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 1,07; $p=0,864$).

Выводы. Увеличение ЧСС при СН ассоциируется с повышением кардиоваскулярной смертности у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ. Тем не менее влияние увеличенной ЧСС на общую смертность в обеих подгруппах больных было соизмеримым.

Применение инотропных средств и клинические исходы у пациентов, госпитализированных с СН: влияние этиологии СН, систолического АД и сердечного индекса

Kalogeropoulos A., Marti K., Georgiopoulou V. et al. Journal of Cardiac Failure 2014; 20 (8)

Цели. Инотропы широко применяются у пациентов, госпитализированных с СН, особенно

при низких систолическом артериальном давлении (АД) и сердечном индексе (СИ). Кроме того, инотропы могут обладать негативными эффектами при СН неишемического генеза. **Целью** исследования было оценить взаимосвязь систолического АД, СИ и этиологии СН с клиническими исходами у больных, получающих инотропные средства.

Методы. Взаимосвязь внутрибольничного применения инотропных средств с частотой таких конечных точек, как смерть, использование вспомогательных устройств или трансплантация легких, а также с выживаемостью в течение первых 6 мес после выписки оценивалась среди пациентов, принимавших участие в исследовании ESCAPE (Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness). Популяция исследования не включала больных, нуждающихся в немедленном назначении инотропной терапии. В ходе анализа сравнивались конечные точки в подгруппах пациентов с разным исходным систолическим АД (< 100 vs ≥ 100 мм рт. ст.), СИ ($< 1,8$ vs $\geq 1,8$ л/мин $^{-1}$ ×м $^{-2}$), а также с ишемической и неишемической СН.

Результаты. Инотропы часто использовались при систолическом АД как < 100 , так и ≥ 100 мм рт. ст. и ассоциировались с повышенным риском указанных конечных точек в обеих подгруппах (ОР 2,85; 95% ДИ 1,59-5,12; $p<0,001$ и скорректированное ОР 1,86; 95% ДИ 1,02-3,37; $p=0,042$ соответственно). У пациентов с СИ $\geq 1,8$ л/мин $^{-1}$ ×м $^{-2}$, которые получали инотропы, риск смерти, использования вспомогательных устройств или кардиотрансплантации был выше ($n=114$; скорректированный ОР 4,65; 95% ДИ 1,98-10,9; $p<0,001$) по сравнению с таковым у пациентов с СИ $< 1,8$ л/мин $^{-1}$ ×м $^{-2}$ ($n=82$; скорректированный ОР 1,48; 95% ДИ 0,61-3,58; $p=0,39$). Кроме того, частота указанных конечных точек была повышена у больных с СН как ишемического ($n=215$; ОР 2,64; 95% ДИ 1,49-4,68; $p=0,001$), так и неишемического генеза ($n=216$; ОР 2,19; 95% ДИ 1,18-4,07; $p=0,012$). Во всех подгруппах пациентов, получавших инотропные средства, выживаемость в течение 6 мес после выписки была снижена.

Выводы. При отсутствии кардиогенного шока или сниженной перфузии органов-мишеней применение инотропных средств у пациентов, госпитализированных с СН, ассоциировалось с неблагоприятными исходами в течение 6 мес после выписки, независимо от систолического АД и СИ при госпитализации или этиологии СН.

Влияние аспирина и статинов на долгосрочную выживаемость пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, осложненным СН: анализ 1706 больных

Lewinter C., Bland J., Crouch S. et al. European Journal of Heart Failure 2014; 16: 95-102

Цели. Аспирин и статины широко применяются в терапии острого инфаркта миокарда (ИМ), однако их эффективность у пациентов с ХСН остается недостаточно изученной. Поскольку СН является независимым фактором, оказывающим влияние на прогноз, сохранение благоприятного воздействия аспирина и статинов на выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца и СН находится под вопросом. Настоящее исследование было посвящено изучению влияния аспирина и статинов на долгосрочную выживаемость у пациентов, госпитализированных с острым ИМ, осложненным СН.

Методы. Проанализированы данные 1706 пациентов с СН, которые составляли часть популяции исследований EMMACE-1 и EMMACE-2 (Evaluation

of Methods and Management of Acute Coronary Events). Проведена оценка средних эффектов терапии аспирином и статинами на выживаемость в течение 90 мес. Средние эффекты терапии были выражены как ОР изменений в общей смертности у больных, получающих аспирин и статины, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, проводилась оценка эффектов комбинации аспирина и статинов по сравнению с назначением аспирина и статинов по отдельности, а также по сравнению с отсутствием терапии.

Результаты. Среди пациентов, получавших аспирин, выживаемость возросла на 6, 12, и 90 мес наблюдения. При назначении статинов выживаемость больных повышалась в период с 1 по 24 мес наблюдения. При назначении комбинации аспирина и статина смертность снижалась на 1,6 и 24 мес.

Выводы. У пациентов с острым ИМ, осложненным СН, назначение аспирина и статинов (как отдельно, так и в комбинации) приводило к улучшению долгосрочной выживаемости.

Подготовил **Игорь Кравченко** ■

Почечная денервация и сердечная недостаточность

M. Bohm, S. Ewen, I. Kindermann et al.

European Journal of Heart Failure (2014) 16, 608-613

Введение

Симпатическая активация, в которую вовлечены афферентные и эфферентные нервы почек, регулирует деятельность сердечно-сосудистой системы – сердечный выброс, частоту сердечного ритма (ЧСР) и артериальное давление (АД). Активация симпатической нервной системы направлена на преодоление острых стрессирующих факторов, например гиповолемии и чрезмерной вазодилатации (M. Esler, 2010). Однако при хронических заболеваниях сердца и сосудов симпатическая нервная система находится в состоянии перманентного возбуждения, играя важную роль в поражении органов-мишеней при артериальной гипертензии – АГ (M. Esler et al., 1989), синдроме апноэ во сне (G. Grassi et al., 2005), сахарном диабете (СД) 2 типа (R. Huggett et al., 2003), терминальной стадии хронической болезни почек – ХБП (M. Hausberg et al., 2002), сердечной недостаточности – СН (J. Floras, 2009). Как при манифестной СН (J. Cohn et al., 1984; T. Rector et al., 1987), так и при бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) концентрация циркулирующего норадреналина влияет на прогноз. Таким образом, симпатическая активация является важным патогенетическим фактором прогрессирования СН (G. Francis et al., 1990). Кроме того, норадреналин высвобождается непосредственно в сердечной мышце (K. Swedberg et al., 1984) (рис. 1), его обратный захват нарушен (D. Goldstein et al., 1988; M. Bohm et al., 1995), происходят изменения в сигнальных путях β -адренорецепторов (M. Bohm et al., 1990), страдает инотропная функция миокарда (M. Bohm et al., 1990; M. Bohm et al., 1988). У таких больных с уровнем смертности теснее коррелирует не концентрация циркулирующих катехоламинов, а обмен норадреналина в сердце и почках (G. Hasking et al., 1986; M. Petersson et al., 2005) (рис. 2). Следовательно, если

снизить интенсивность обмена норадреналина в почках, это, возможно, окажет благоприятное влияние на симптоматику и прогноз СН (M. Bohm et al., 2013). Настоящий обзор посвящен последним достижениям в области почечной денервации (ПД) при СН. Ранее был опубликован обзор, в котором описывалось влияние этого метода на автономную регуляцию у больных с СН (P. Sobotka et al., 2012).

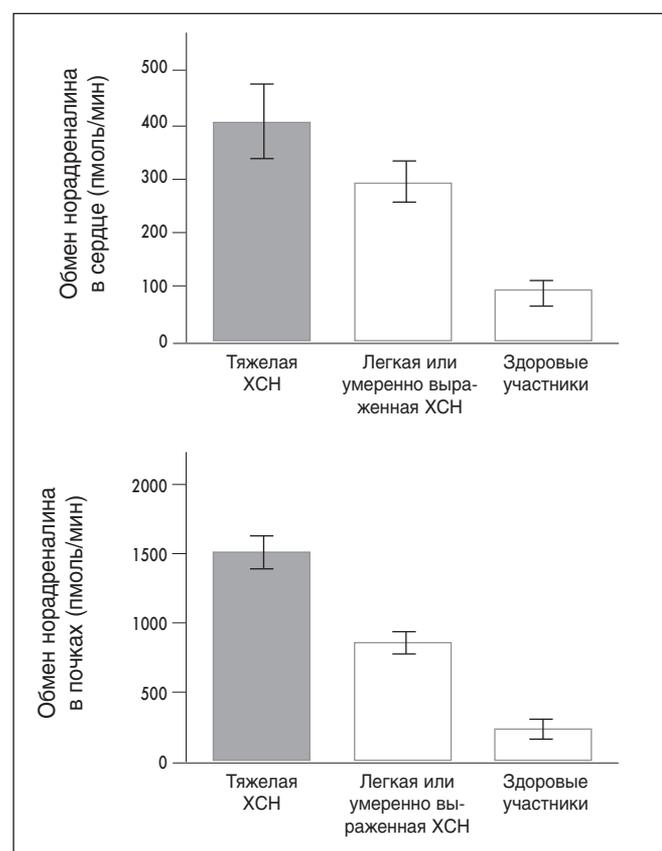


Рис. 1. Интенсивность обмена норадреналина в сердце (слева) и почках (справа) у больных с СН. При тяжелой и умеренно выраженной хронической СН обмен норадреналина более интенсивен, чем у здоровых людей (M. Petersson et al., 2005, с изменениями)

Почечная денервация при артериальной гипертензии

У животных с моделями АГ и метаболического синдрома, а также после нефрэктомии ПД снижает уровень АД (S. Kassab et al., 1995; R. Norman Jr et al., 1984; K. O'Hagan et al., 1990). В 1930-1950-х гг. предпринимались попытки лечения тяжелой АГ с помощью паралюмбальной симпатэктомии – спланхникэктомии (I. Page, 1934; I. Page, G. Heuer, 1935). Благодаря такому подходу смертность среди этих пациентов снижалась (R. Smithwick, J. Thompson, 1953).

Со временем были разработаны минимально инвазивные системы для проведения ПД. Пять из них соответствуют требованиям Европейской комиссии и уже внедрены в клиническую практику (M. Bohm et al., 2013). Принцип метода состоит в применении высокочастотного тока, который разрушает симпатические нервы, локализирующиеся в адвентиции почечных артерий (H. Krum et al., 2011). Первые вмешательства были выполнены больным с резистентной АГ. У этих пациентов, несмотря на прием $4,7 \pm 1,5$ антигипертензивных средств, исходное АД составляло 177/110 мм рт. ст. Через 12 мес после вмешательства АД снизилось на 27/17 мм рт. ст. (H. Krum et al., 2009), причем данное действие сохранялось на протяжении 2 лет (Исследовательский коллектив Symplicity HTN-1, 2011). Эффект ПД удалось подтвердить в рандомизированном клиническом испытании (РКИ) Symplicity HTN-2, дизайн которого предусматривал формирование параллельных перекрестных групп (M. Esler et al., 2010; M. Esler et al., 2012). Денервация снизила почечный обмен норадреналина на 47%. Такой же эффект оказало вмешательство на системный обмен катехоламинов. Это объяснялось тем, что ПД уменьшала и центральную симпатическую активность (H. Krum et al., 2009; Исследовательский коллектив Symplicity HTN-1, 2011; M. Esler et al., 2010; M. Esler et al., 2012; M. Schlaich et al., 2009).

Сердечная недостаточность

В экспериментальных моделях СН, вызванной острым инфарктом миокарда (ОИМ), было показано, что ПД улучшает экскрецию натрия (D. Villagreal et al., 1994), повышает сердечный выброс и почечный кровоток (H. Masaki et al., 1994), стимулирует понижающую регуляцию АТ1-рецепторов ангиотензина II, опосредующих патологические эффекты (S. Clayton et al., 2011). У пациентов с резистентной АГ, гипертрофией миокарда и СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ – HFpEF (при частичном соответствии диагностическим критериям ESC) ПД, по данным тканевой доплерографии, снижала массу ЛЖ и улучшала его диастолическую

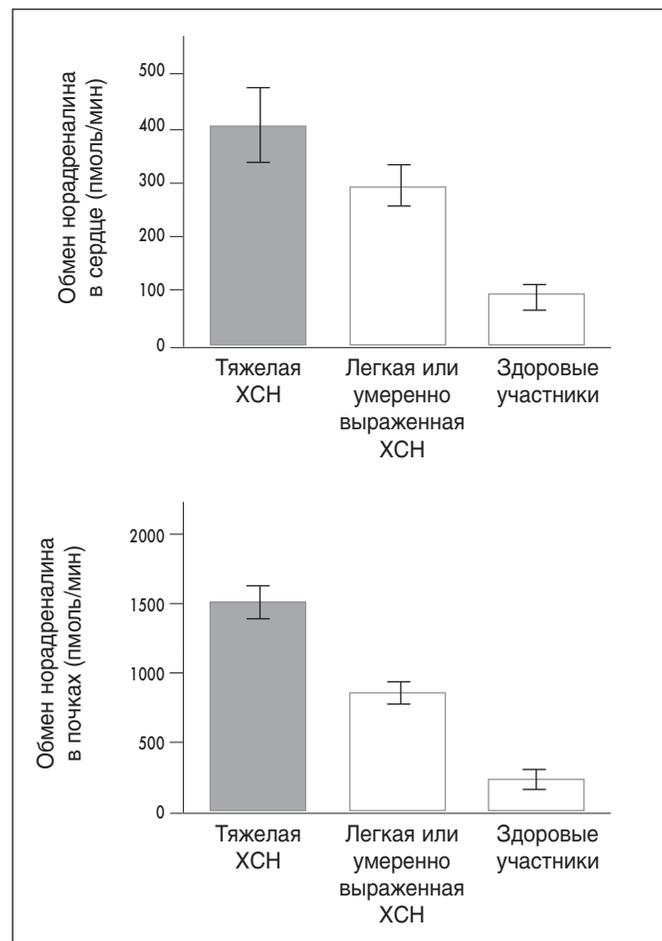


Рис. 2. Взаимосвязь между отдаленными исходами и, с одной стороны, симпатической активностью в почках (по результатам исследования обмена норадреналина – А; 1,2 нмоль/л), с другой – общим обменом норадреналина в организме – В; 4,7 нмоль/л (M. Petersson et al., 2005, с изменениями)

функцию (J. McMurray et al., 2012; M. Brandt et al., 2012). Недавно удалось показать, что эффект ПД, препятствующий ремоделированию миокарда, лишь частично зависит от влияния на АД (S. Schirmer et al., 2014). Это важно, поскольку у большинства больных с СН уровень АД нормальный или пониженный (J. McMurray et al., 2012).

Как отмечалось выше, активация обмена норадреналина в почках (G. Hasking et al., 1986) при СН является предиктором смертности (M. Petersson et al., 2005). В то же время ПД снижает как почечный (H. Krum et al., 2011), так и системный (M. Schlaich et al., 2009) обмен норадреналина. С учетом этого предполагается, что у больных с СН ПД может обладать благоприятным действием на симптоматику и прогноз. Большинство текущих или запланированных пилотных исследований, призванных оценить эффекты ПД при СН, предусматривают включение пациентов со сниженной ФВ ЛЖ – HFpEF (табл.). В пилотном исследовании REACH (J. Davies et al., 2013) было установлено, что ПД, не снижая АД, если

Таблица. Перечень незавершенных РКИ, в которых изучают эффекты ПД у пациентов с СН

РКИ	Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки
HFrEF		
DIASTOLE	Динамика E/e' через 12 мес после вмешательства	Количество обследованных больных, у которых возникли побочные эффекты; углубленный анализ диастолической функции (магнитно-резонансная томография, график «давление – объем»)
RDT-PEP	Динамика субъективного статуса, толерантности к физической нагрузке, биомаркеров СН, давления наполнения и ремоделирования ЛЖ, размеров левого предсердия	Динамика функционального статуса автономной нервной системы, почек, сосудов. Динамика нейрогуморального профиля, почечного кровотока, функции эндотелия
HFrEF		
SymplicityHF	Безопасность ПД у пациентов с СН (число случаев побочных эффектов)	Функция ЛЖ (по данным эхокардиографии) и почек (по скорости клубочковой фильтрации)
Renal Denervation in Patients With Heart Failure and Severe Left Ventricular Dysfunction	Динамика N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида через 6 и 12 мес после вмешательства в обеих группах	Уменьшение количества госпитализаций и/или летальных исходов, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями
PRESERVE	Почечная экскреция натрия	Объем мочи, в том числе при введении фуросемида после солевой нагрузки; суточная экскреция натрия с мочой; скорость клубочковой фильтрации; уровень сывороточного цистатина С; концентрация в крови азота мочевины; клиренс креатинина; альбуминурия; индекс почечной резистивности; жалобы, обусловленные дисфункцией ЛЖ; нейрогуморальные маркеры; ЧСР
REACH-Pilot	Количество обследованных больных, у которых возникли побочные эффекты	Выраженность одышки, которую оценивали согласно классификации NYHA; дистанция, проходимая в тесте с 6-минутной ходьбой; кардиопульмональные тесты; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; экскреция с мочой почечных гормонов
REACH	Уменьшение выраженности симптоматики	Повышение пикового потребления кислорода в кардиопульмональном нагрузочном тестировании; увеличение дистанции, проходимой в самостоятельном выбранном ритме; динамика хеморецепторной чувствительности; динамика функционального класса СН
Renal Sympathetic Modification in Patients with Heart Failure	Комбинация сердечно-сосудистых событий, осложненного ОИМ, СН, внезапной смерти, кардиальной смерти	
RSD4CHF	Смерть от любой причины, смерть вследствие сердечно-сосудистого события	АД; качество жизни и жалобы; частота повторных госпитализаций; частота электрических разрядов имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора; структурно-функциональные показатели сердца
RE-ADAPT-HF	Безопасность	Функция ЛЖ, почек; жалобы (согласно вопроснику KCCQ)

его исходный уровень составляет 120 мм рт. ст., в то же время увеличивает расстояние, проходимое больными с СН в тесте с 6-минутной ходьбой (J. Davies et al., 2013). Спустя 6 мес отмечалась тенденция к уменьшению потребности в диуретической терапии. Планируется проведение концептуального РКИ, состоящего из 1 ветви исследования. Во многоцентровом РКИ RE-ADAPT-CHF, дизайн которого предусматривает

создание параллельных групп, исследуются безопасность и эффективность ПД. При этом оценивают сердечные маркеры и расстояние, проходимое в тесте с 6-минутной ходьбой. Критериями включения служат манифестная СН с ФВ ЛЖ <40% и исходное систолическое АД >100 мм рт. ст.

РКИ RDT-PEP и DIASTOLE – два исследования, в которых продолжается набор пациентов с HFrEF.

Протокол РКИ DIASTOLE уже обнародован (W. Verloop et al., 2013). В это исследование запланировано включить 60 больных, которых рандомизируют на 2 группы. В одной из них будет назначаться стандартная лекарственная терапия, в другой – лекарственная терапия в комбинации с ПД. В качестве первичной конечной точки выбрана динамика диастолической функции ЛЖ, которую собираются исследовать углубленно с помощью магнитно-резонансной томографии, доплерографии (пульсовой режим), эхокардиографии (анализ графика «давление – объем»).

Сопутствующая патология при СН

По мере старения населения возрастает роль заболеваний, сопутствующих СН (V. Roger et al., 2004). Значительное количество госпитализаций у больных с тяжелой СН (как HFrEF, так и HFpEF) обусловлено не столько сердечно-сосудистыми событиями, сколько экстракардиальными причинами (C. Wong et al., 2011; S. Ather et al., 2012). Более того, количество сопутствующих заболеваний коррелирует с показателями смертности и заболеваемости (M. Bohm et al., 2014). Сопутствующая патология либо усугубляет симпатическую активацию, либо возникает как ее следствие. Эти заболевания являются потенциальным объектом для воздействия ПД, которая таким образом может улучшать прогноз СН.

Заболевания почек

Установлено, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обусловленная симпатическими эффектами, служит одним из патогенетических механизмов кардиоренального синдрома, который, встречаясь у каждого второго пациента с СН, ухудшает прогноз (J. McMurray et al., 2012). ПД снижает резистивные индексы почек и уменьшает выраженность микроальбуминурии (F. Mahfoud et al., 2012). Выяснено, что ПД, не усугубляя прогрессирования среднетяжелой и тяжелой ХБП (D. Hering et al., 2012), снижает уровень АД в той же мере, что и у больных с интактными почками (H. Krum et al., 2009; Исследовательский коллектив Symplicity HTN-1, 2011; M. Esler et al., 2010; M. Esler et al., 2012).

Нарушения метаболизма

Почти у 50% пациентов с манифестной СН отмечается инсулинорезистентность и СД 2 типа (J. McMurray et al., 2012). В одном из исследований было показано, что у больных с АГ и метаболическим синдромом ПД снижает концентрации глюкозы натощак, инсулина, С-пептида, а также индекс НОМА (F. Mahfoud et al., 2011). Кроме того, ПД уменьшает уровень гликозилированного гемоглобина

(A. Witkowski et al., 2011). Поскольку в развитии инсулинорезистентности участвует и симпатическая активация (G. Mancina et al., 2007; R. Huggett et al., 2003), вполне вероятно, что у больных с СН ПД окажет благоприятное влияние и на динамику метаболического синдрома.

Синдром апноэ во сне и фибрилляция предсердий

Существует взаимосвязь между СН и синдромом апноэ во сне (J. Parish, V. Somers, 2004). Согласно выводам недавних исследований у пациентов с синдромом апноэ во сне и резистентной АГ ПД корректирует индекс апноэ-гипопноэ (A. Witkowski et al., 2011). При синдроме апноэ во сне часто возникает фибрилляция предсердий – ФП (J. Parish, V. Somers, 2004), которая также широко распространена и при СН (J. McMurray et al., 2012). На экспериментальных моделях обструктивного апноэ во сне с индуцированной ФП (D. Linz et al., 2011) было показано, что ПД ограничивает постапноэтический подъем АД, укорачивает рефрактерный период предсердий, снижает частоту пароксизмов ФП. Эти эффекты реализуются благодаря уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий (D. Linz et al., 2012) и контролю над ЧСР (D. Linz et al., 2013). Кроме того, ПД препятствует возникающим при апноэ усугублению почечной гипоперфузии и активации ренин-ангиотензиновой системы (D. Linz et al., 2013). У больных с СН клиническая значимость эффектов ПД, зарегистрированных в наблюдательных исследованиях, должна найти подтверждение в РКИ.

Желудочковые тахикардии

На свиньях с экспериментальным ОИМ было продемонстрировано, что ПД подавляет активность индуцированных ишемией эктопических очагов в желудочках, уменьшая риск их фибрилляции. В то же время на возникновение постперфузионных аритмий ПД не влияет (D. Linz et al., 2013). Это доказывает, что в условиях ишемии и СН афферентные нервы почек могут непосредственно воздействовать на сердце. Кроме того, по результатам небольших наблюдений было установлено, что у пациентов с дилатационной кардиомиопатией ПД, подавляя эктопические очаги в желудочках, снижает частоту разрядов имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (C. Ukena et al., 2012).

Хронотропный эффект

ЧСР в покое является модифицируемым фактором риска HFrEF, который влияет на прогноз (M. Bohm et al., 2010; M. Bohm et al., 2013). ЧСР также можно рассматривать как предиктор уровня симпатической

активации (J. Floras, 2009) и признак, позволяющий оценить содержание норадреналина в пораженном миокарде (M. Bohm et al., 1995; G. Hasking et al., 1986). ПД снижает ЧСР на 3-4 уд/мин (C. Ukena et al., 2013). Однако так же, как и ингибитор If каналов ивабрадин, эффект которого зависит от исходной ЧСР (M. Bohm et al., 2010; M. Bohm et al., 2013), ПД у пациентов с АГ обладает особенно отчетливым действием (-9 уд/мин) при значениях ЧСР, относящихся к верхнему тертилю, т.е. >71 уд/мин (C. Ukena et al., 2013). Отрицательный хронотропный эффект может улучшать течение СН, поскольку селективное снижение ЧСР оптимизирует предсердно-желудочковое взаимодействие и разгружает пораженный миокард (J.-C. Reil et al., 2013). В условиях диастолической СН это происходит на фоне улучшения коллатерального кровотока (S. Schirmer et al., 2012) и уменьшения сосудистой жесткости (J. Reil et al., 2012). Примечательно, что снижение ЧСР (особенно если она составляет >71 уд/мин) происходит даже у тех пациентов, у которых АД никак не меняется. Так как большинство больных в соответствии с рекомендациями принимают β -адреноблокаторы (J. McMurray et al., 2012), далеко не у каждого из них исходная ЧСР превышает терапевтический порог. Следовательно, отрицательное хронотропное действие ПД актуально не для всех пациентов с СН. В последующих работах необходимо предусмотреть, чтобы снижение ЧСР считалось одним из критериев эффективности ПД, особенно при СН, для которой отрицательный хронотропный эффект имеет прогностическое значение (J. Parish, V. Somers, 2004; D. Linz et al., 2011; D. Linz et al., 2012).

Проблемы, которые могут возникнуть при использовании ПД как метода лечения СН

Моксонидиноподобный эффект

Моксонидин был внедрен в клиническую практику как селективный имидазолиновый лиганд, ингибирующий активность центральных отделов симпатической нервной системы при АГ (P. Ernsberger et al., 1992). Позже действие этого препарата изучали у пациентов с СН (K. Swedberg et al., 2000). Моксонидин снижает уровень циркулирующих катехоламинов, что, однако, сопровождается дозозависимым возникновением побочных эффектов. Кроме того, моксонидин вызывает небольшой регресс ремоделирования ЛЖ (K. Swedberg et al., 2002). В марте 1999 г. было досрочно завершено РКИ МОХСОН, в которое вместо 4500 больных успели включить только 1934 пациента (J. Cohn et al., 2003). Причиной досрочного завершения явилась достоверная тенденция к увеличению смертности и частоты побочных эффектов (S. Roscock et al., 2004). Согласно данным, которые

были опубликованы 4 года спустя (в 2003 г.), среди больных, относящихся к группам моксонидина (n=990) и плацебо (n=944), были зарегистрированы 54 и 32 летальных исхода (p<0,012) соответственно (S. Roscock et al., 2004). Причины неудачи, которая постигла РКИ МОХСОН, до сих пор не выяснены (S. Doggrell, 2001). В качестве рабочих гипотез рассматриваются версии о назначении моксонидина в неадекватно высокой дозе (A. Coats, 1999), слишком быстром или чрезмерно выраженном снижении уровня катехоламинов (S. Doggrell, 2001), развитии синдрома «рикошета» после отмены препарата (K. Swedberg et al., 2002; A. Coats, 1999; R. Wolk, 2000), его аритмогенном действии, а также о роли случайности, которую нельзя исключить с учетом того, что было набрано <50% от запланированного количества пациентов (S. Doggrell, 2001). Этот пример показывает, что благоприятное действие ПД на суррогатные конечные точки, изучавшиеся у больных с НFrEF и HFGrEF в ряде РКИ (табл.), нельзя рассматривать как безусловное свидетельство положительных эффектов ПД на прогноз. Следовательно, существует настоятельная потребность в организации РКИ с релевантными конечными точками. Данный вывод совпадает с позицией регуляторных органов, требующих при проведении РКИ, в которых изучают СН, выбирать жесткие конечные точки, отражающие влияние терапии на исходы заболевания. Напротив, у пациентов с АГ динамика АД является адекватной суррогатной конечной точкой.

Направления дальнейших исследований

Симпатическая ПД, возможно, оказывает благоприятное действие на течение и прогноз СН. В первых концептуальных РКИ, включавших пациентов с НFrEF и HFGrEF, изучается влияние ПД на толерантность к физической нагрузке и профиль безопасности. Кроме того, благодаря этим РКИ можно оценить патогенетическую обоснованность данных, которые можно получить в исследованиях, использующих в качестве конечных точек биомаркеры. Дополнительный анализ результатов РКИ позволит ответить на вопрос о том, какую роль в реализации благоприятных эффектов ПД играет сопутствующая патология, в частности почечная дисфункция, сердечные аритмии, метаболический синдром/СД. Возможно, ПД окажется тем методом лечения, который, обладая способностью непосредственно подавлять симпатическую активность и снижать ЧСР, существенно повлияет на терапевтические возможности у кардиологических больных.

Перевел с англ. Глеб Данин ■

Влияние длительной активации барорецепторов на симпатическую импульсацию, функционирование барорефлекса и внутрисердечную гемодинамику при сердечной недостаточности – концептуальное исследование

*Gronda E., Seravalle G., Brambilla G. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2014, v. 16, p. 977-983*

Обоснование

Считается, что формирование сердечной недостаточности (СН) опосредуется автономной дисфункцией, в частности хронической гиперактивацией симпатoadренальной системы и пониженной чувствительностью барорецепторов, что коррелирует с риском летального исхода. Терапия активацией барорецепторов (ТАБ) – аппаратный метод лечения, который сводится к длительной электрической стимуляции каротидного синуса. При резистентной артериальной гипертензии ТАБ вызывает стойкое подавление симпатической активности.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность ТАБ при манифестной СН.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В одноцентровое нерандомизированное исследование вошли 11 пациентов с СН III функционального класса – ФК (по NYHA) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%. Больным не была показана сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), поэтому, кроме оптимального лекарственного лечения, они в течение 6 мес получали ТАБ. Эффективность терапии оценивали с помощью нескольких последовательных измерений симпатической активности скелетной мускулатуры, а также клинического изучения качества жизни и функционального статуса пациентов.

Результаты

Через 6 мес от начала лечения симпатическая активность скелетной мускулатуры снизилась с $45,1 \pm 7,7$ до $31,3 \pm 8,3$ имп./мин, или с $67,6 \pm 12,7$ до $45,1 \pm 11,6$ имп./100 сердечных сокращений. Таким образом, данный показатель уменьшился на 31 и 33% соответственно ($p < 0,01$). Этому сопутствовало повышение чувствительности барорецепторов и улучшение таких показателей, как ФВ ЛЖ, ФК СН, качество жизни и дистанция, проходимая в 6-минутном тесте с ходьбой ($p \leq 0,05$ для всех сопоставлений). По данным обсервационной ветви исследования, среди обследованных больных значительно снизилась частота госпитализаций и обращений

в отделения неотложной медицины, обусловленных декомпенсацией СН. За время наблюдения был зарегистрирован 1 случай периоперационного осложнения – анемии, потребовавшей гемотрансфузии.

Выводы

ТАБ – безопасный метод лечения СН, который снижает симпатическую активность скелетной мускулатуры и уменьшает выраженность клинической симптоматики. Основываясь на современных представлениях о механизмах развития СН и результатах, полученных в настоящей работе, можно предположить, что ТАБ, корригируя автономный дисбаланс, может улучшать исходы болезни. Для проверки этой гипотезы необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических испытаний.

Транскатетерная установка нового межпредсердного имплантата, снижающего давление в левом предсердии, как метод лечения СН с сохраненной или слегка сниженной ФВ ЛЖ

*Sondergaard L., Reddy V., Kaye D. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2014, v. 16, p. 796-801*

Обоснование

СН с сохраненной или слегка сниженной ФВ ЛЖ (НФрЕФ) относится к числу распространенной патологии, возможности терапии которой крайне ограничены. Ключевым гемодинамическим расстройством, ответственным за появление при НФрЕФ субъективной симптоматики, особенно на фоне физической нагрузки, является повышенное давление в левом предсердии.

Цель исследования

Оценить у больных с НФрЕФ краткосрочные эффекты нового устройства, позволяющего снизить давление в левом предсердии.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

В пилотное исследование было включено 11 больных с СН, которые отвечали следующим критериям включения: ФВ ЛЖ >45%; исходное давление заклинивания в легочных капиллярах ≥ 15 мм рт. ст. (в покое) или ≥ 25 мм рт. ст. (на фоне физической нагрузки); ≥ 1 госпитализация, обусловленная декомпенсацией СН, за последние 12 мес или стойко сохраняющийся (на протяжении ≥ 3 мес) III/IV ФК. Средний возраст больных составил 70 ± 12 лет, ФВ ЛЖ – $57 \pm 9\%$, ФК СН – $3,2 \pm 0,4$. Большинство пациентов имели клинически значимую сопутствующую патологию. Устройство для

межпредсердной перегородки имплантировали посредством чрескожного транссептального доступа, осуществляемого через бедренную вену. С помощью этого устройства в межпредсердной перегородке создавали 8-миллиметровый шунт, благодаря которому снижали давление в левом предсердии. Процесс имплантации у всех больных прошел успешно. Эффекты лечебного воздействия оценивали спустя 30 сут.

Результаты

Давление наполнения в ЛЖ достоверно снизилось на 5,5 мм рт. ст. (с $19,7 \pm 3,4$ до $14,2 \pm 2,7$ мм рт. ст., $p=0,005$). ФК СН уменьшился на 2 градации у 2 больных, на 1 градацию у 5 пациентов и увеличился на 1 градацию у 1 больного. Легочная гипертензия не развилась ни у одного пациента. Было зарегистрировано 2 серьезных неблагоприятных события: повторная госпитализация, обусловленная декомпенсацией СН, и диспозиция имплантата, коррекцию которой успешно осуществили, установив новое устройство.

Выводы

Аппаратная терапия, снижающая давление в левом предсердии, является новым подходом, улучшающим гемодинамический и клинический статус больных с НФрЕФ. Более точная оценка эффективности и безопасности этого метода требует проведения дальнейших исследований.

Стимуляция спинного мозга как безопасный и доступный метод лечения выраженной СН — начальный опыт клинического применения

*Torre-Amione G., Alo K., Estep J. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2014, v. 16, p. 788-795*

Обоснование

Согласно экспериментальным данным стимуляция верхнегрудного отдела спинного мозга, возможно, оказывает при СН лечебный эффект.

Цель исследования

Установить профиль безопасности и степень доступности стимуляции спинного мозга (ССМ) как метода терапии СН.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Было организовано проспективное двойное слепое перекрестное пилотное исследование, в которое вошли больные с манифестной СН, получающие оптимальную лекарственную терапию ($n=9$). Всем пациентам имплантировали систему для

проведения ССМ. Работа этой системы осуществлялась в две 3-месячные фазы, последовательность которых устанавливали рандомизированно, — активную (порог, равный 90% парестезии) и неактивную. Между фазами устанавливали «отмывочный» период (1 мес), по истечении которого пациента переключали на альтернативную фазу. Профиль безопасности ССМ оценивали по частоте летальных исходов и кардиальных событий. Функционирование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) проверяли с помощью дефибрилляционного теста, который проводили после имплантации системы для ССМ и наблюдения в условиях реального времени. На протяжении исследования создавали архив электрограмм. Эффективность ССМ изучали по динамике жалоб, функции ЛЖ, уровня мозгового натрийуретического пептида.

Результаты

Ни у одного из обследованных больных ССМ не оказывала влияния на функционирование ИКД (процессы сенсинга, детекции и подачи разряда). В течение неактивной фазы 1 больной умер и 1 был госпитализирован. За время активной фазы госпитализацию осуществляли дважды, во всех случаях она была обусловлена декомпенсацией СН. У большинства пациентов благодаря ССМ отмечалось уменьшение выраженности симптоматики. В то же время структурно-функциональные показатели ЛЖ каких-либо изменений не претерпели.

Выводы

У пациентов с выраженной СН можно безопасно имплантировать систему для проведения ССМ, которая не оказывает влияния на функционирование ИКД.

Улучшение функции ЛЖ с помощью аппаратной стимуляции диафрагмы у больных с хронической СН — рандомизированное открытое перекрестное пилотное исследование Epirhgenic II

*Beeler R., Schoenenberger A., Bauer P. et al.
Eur. J. Heart Fail., 2014, v. 16, p. 788-795*

Обоснование

У пациентов с хронической СН аппаратная ритм-индуцируемая стимуляция диафрагмы (РИСД), возможно, обладает определенным терапевтическим потенциалом.

Цель исследования

Оценить эффекты РИСД на деятельность ЛЖ и функциональный статус больного с хронической СН.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

У 24 больных с СН, которым проводилась СРТ, дополнительный электрод устанавливали на левый купол диафрагмы. РИСД рандомизированно проводили в 3 режимах, длительность каждого из которых составляла 3 нед: 1) РИСД-off (контрольный режим); 2) РИСД 0 мс (синхронизация с желудочковой стимуляцией СРТ); 3) оптимизированная РИСД (оптимизирующая задержка, привязанная к желудочковой стимуляции СРТ). Очередность этих режимов у разных больных была различной. Для оптимизации РИСД использовали акустическую кардиографию. Оценивали воздействие каждого из указанных режимов на выраженность одышки; мощность нагрузки, выполнявшейся пациентом во время стресс-тестирования; ФВ ЛЖ.

Результаты

По сравнению с контрольным режимом выраженность одышки уменьшалась как на фоне режима

0 мс ($p=0,057$), так и при использовании оптимизированного режима ($p=0,034$). Медиана максимальной мощности, достигаемой при стресс-тестировании, в контрольном режиме была равна 100,5 Вт, в режиме 0 мс – 104,0 Вт ($p=0,092$), в оптимизированном режиме – 109,5 Вт ($p=0,022$). Медиана ФВ ЛЖ составила соответственно 33,5%; 33,0% ($p=0,763$); 37,0% ($p=0,009$). Нежелательная симптоматика, ассоциированная с РИСД, не регистрировалась ни в одной из групп.

Выводы

У пациентов с хронической СН РИСД, проводимая на протяжении 3 нед в сочетании с СРТ, уменьшает выраженность одышки, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке и ФВ ЛЖ. Результаты этой работы обосновывают необходимость проведения более масштабных исследований.

Подготовил Глеб Данин ■

При сердечной
недостаточности
после ИМ
защита является
стандартом¹

ИНСПРА² ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ² при хронической сердечной недостаточности

ИНСПРА[®] (эплеренон) таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг эплеренона, по 30 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $< 30\%$). **Способ применения и дозы:** Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза Инспры[®] составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплереноном обычно необходимо начинать через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в день и постепенно увеличивают до целевой дозы 50 мг 1 раз в день, желателно достичь этого уровня дозы за 4 недели. Более детально - см. инструкцию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови > 5 ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 кв м), тяжелая печеночная недостаточность, лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами CYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Инфекции, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение функции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата.) **Особенности применения:** При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплереноном. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Должны принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери. Подробнее - см. инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Инспру не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. Подробнее - см. инструкцию. **Фармакологические свойства:** Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона - ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Категория отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства № UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015г.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

1. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349 (14):1309-21.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364 (1): 11-21.



За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, Тел. (044) 291-60-50.

Совет экспертов: пути улучшения прогноза и снижения частоты госпитализаций у больных высокого кардиоваскулярного риска

27 февраля в г. Киеве при поддержке компании Pfizer состоялся Совет экспертов, посвященный вопросам улучшения прогноза и снижения частоты госпитализаций у больных высокого кардиоваскулярного риска в Украине. Ведущие специалисты страны в области сердечно-сосудистой патологии обсудили актуальные проблемы текущей практики ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), хронической сердечной недостаточностью (СН), а также профилактики кардиоваскулярных осложнений у больных высокого риска. В рамках мероприятия были представлены результаты последних клинических исследований, которые позволяют значительно улучшить прогноз у пациентов с кардиоваскулярной патологией.



Член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко

выступил с докладом о современных подходах к лечению больных, перенесших ОКС.

В настоящее время альдостерон рассматривается как один из важнейших нейрогуморальных факторов кардиоваскулярной патологии. К негативным эффектам альдостерона относятся протромбические эффекты, фиброз и гипертрофия миокарда, образование катехоламинов, желудочковые аритмии, потери калия и магния, задержка натрия, дисфункция эндотелия, локальное интраваскулярное воспаление.

Альдостерон является фактором развития так называемого электрического ремоделирования миокарда у лиц с хронической СН и постинфарктных пациентов. Показано, что у этих категорий больных альдостерон способствует развитию нарушений реполяризации, изменениям функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов. При остром инфаркте миокарда (ОИМ) этот процесс развивается уже на ранних этапах еще до начала изменений структуры и функции камеры левого желудочка (ЛЖ). Поскольку такие группы кардиологических препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), не могут подавлять синтез альдостерона в достаточной степени, антагонисты минералокортикоидных рецепторов занимают ключевую позицию в терапии пациентов с ОИМ. В крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании EPNESUS была доказана высокая эффективность высокоселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона у пациентов с неотложной кардиологической патологией. В исследовании принимали участие более 6 тыс. пациентов, у которых в первые 14 дней после инфаркта миокарда (ИМ) развивалась СН. Условием включения в исследование было наличие систолической дисфункции ЛЖ (то есть ФВ ЛЖ <40%) и клинических проявлений хронической СН (ХСН) или сахарного диабета. Симптомы СН могли быть как устойчивыми, так и преходящими. Результаты исследования показали, что на 30-й день у больных, получавших эплеренон, было отмечено снижение общей летальности на 31% ($p=0,004$), кардиоваскулярной смертности – на 32% ($p=0,003$), кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений – на 13% ($p=0,074$), внезапной коронарной смерти –

на 37% ($p=0,051$) по сравнению с приемом плацебо. К концу исследования в группе эплеренона показатели общей смертности снизились на 15% ($p=0,008$), кардиоваскулярной – на 17% ($p=0,005$), кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений – на 13% ($p=0,002$), внезапной коронарной смерти – на 21% ($p=0,03$). Таким образом, прием эплеренона оказывал существенное положительное влияние на выживаемость пациентов, перенесших ИМ. Особенно важен тот факт, что эффект начинал проявляться уже на 4-5-й день приема препарата.

Следует также отметить, что у пациентов, перенесших ИМ, существенно повышен риск развития аритмий и внезапной коронарной смерти. По данным разных исследователей, от 35 до 50% общей смертности при СН связаны с желудочковыми аритмиями (Nabauer et al., 1998). Формирование субстрата желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков под влиянием альдостерона обусловлено развитием гипертрофии и фиброза миокарда, изменением его электрофизиологических характеристик с нарушением процессов де- и реполяризации, транспорта ионов; это способствует появлению нарушений автоматизма, блокаде проведения электрических импульсов, а также формированию электрической нестабильности сердца и развитию аритмии, ведущей к остановке кровообращения и внезапной коронарной смерти.

Исследование EPINESUS продемонстрировало достоверное снижение частоты внезапной коронарной смерти при приеме эплеренона, которое превосходит эффект использования имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). В ряде исследований показано, что использование ИКД у больных, перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ <30%, позволило снизить риск внезапной коронарной смерти, однако результат достигался в отдаленные сроки (спустя 6 мес после начала заболевания). По результатам исследования EPINESUS, применение эплеренона на протяжении 30 дней позволяет уменьшить риск развития внезапной коронарной смерти на 58%.

Эплеренон, в отличие от спиронолактона, является высокоселективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМР), не имеет активных метаболитов, в меньшей степени связывается с белками и не взаимодействует со статинами и дигоксином. Кроме того, эплеренон является активным веществом, действие которого начинается сразу, что особенно важно для пациента с ОИМ. Таким образом, можно утверждать, что в настоящее время эплеренон является препаратом выбора у больных, перенесших ОИМ.

Другим важным аспектом ведения пациентов с ОКС является гиполипидемическая терапия.

Согласно гипотезе о вазопротекторных эффектах статинов эти препараты улучшают функцию эндотелия, уменьшают воспаление, обеспечивают антиоксидантный эффект, повышают стабильность бляшки и снижают тромбогенность. Данные, представленные на XXII конгрессе Европейского кардиологического общества, свидетельствуют о том, что раннее применение статинов приводит к достоверному снижению летальности при ОКС, степень которого сопоставима с таковой при реваскуляризации. Так, относительный риск (ОР) уменьшения смертности через 1 год составляет 34% при назначении статинов и 36% – при реваскуляризации. В случае комбинированного применения указанных подходов ОР снижение летальности достигает 64%.

Гипотеза о том, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до <2,6 ммоль/л будет способствовать дальнейшему уменьшению сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), была подтверждена в двойном слепом рандомизированном исследовании TNT (Treat to New Target), в котором приняли участие пациенты ($n=10\,001$) с ИБС в возрасте 35-75 лет с уровнями общего холестерина (ХС) <6,5 ммоль/л и триглицеридов <6,8 ммоль/л. Рандомизация проведена на группы терапии аторвастатином в дозировке 80 и 10 мг/сут. Длительность наблюдения составила 4,9 года. Первичной конечной точкой исследования было возникновение первого сердечно-сосудистого события (смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой ИМ, сердечная реанимация и фатальный или нефатальный инсульт). Уже во время открытой фазы применения аторвастатина по 10 мг/сут уровень ЛПНП снизился на 35% (с 3,9 до 2,6 ммоль/л). В течение исследования средние уровни ЛПНП в группах больных, получавших аторвастатин по 80 и 10 мг, составили 2,0 и 2,6 ммоль/л соответственно. Относительное уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий составило 22%. Таким образом, интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут больных стабильной стенокардией обеспечила значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

Исследование MIRACL стало первой научной работой, в которой была подтверждена связь между быстрым изменением уровня липидов и клинической картиной у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. По результатам исследования MIRACL, применение аторвастатина обеспечило достоверное снижение показателей первичной конечной точки (смерти, нефатального ИМ, реанимации при остановке сердца, повторной симптоматической ишемии

с необходимостью госпитализации) по сравнению с приемом плацебо. В исследовании PROVEIT было продемонстрировано преимущество аторвастатина в предотвращении неблагоприятных исходов перед другим представителем группы – правастатином. Метаанализ исследований пациентов (n=169 138), рандомизированных для лечения статинами в течение 2 лет, показал пропорциональное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений по мере снижения уровня ХС ЛПНП.

Таким образом, раннее назначение статинов позволяет уменьшить риск смерти, способствует стабилизации атеросклеротической бляшки, а также обеспечивает другие нелипидные эффекты. Важно отметить, что наиболее выраженное снижение летального риска при раннем назначении статинов достигается у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Кроме того, при раннем назначении статинов достигается максимальный эффект в отношении стабилизации атеросклеротической бляшки.



Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин в ходе выступления подчеркнул эффективность статинотерапии у пациентов с повышенным уровнем почечных ферментов.

В настоящее время имеется значительная доказательная база в пользу применения высокодозовой терапии статинами у больных с ОКС. Поскольку при ОКС статины назначают сразу после поступления пациента в стационар без измерения уровня ЛПНП, в таком случае следует говорить не о гиполипидемической терапии, а о статинотерапии, которая не зависит от уровня ЛПНП у конкретного пациента.

В предыдущем докладе был представлен ряд исследований, которые подтверждают эффективность раннего назначения аторвастатина. К этому следует добавить, что данный препарат является не только безопасным, но и более эффективным при использовании в терапии пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов. Такой вывод сделали авторы ретроспективного анализа результатов исследования GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), продемонстрировавших большую эффективность статинов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с высоким уровнем печеночных ферментов по сравнению с таковой у пациентов, которые

имели нормальные показатели содержания печеночных ферментов (p=0,0074). Кроме того, в ходе терапии статинами уровни печеночных ферментов у больных неалкогольной жировой болезнью печени снижались, тогда как на фоне стандартной терапии продолжали возрастать (p<0,0001).

Для проведения вторичного анализа результатов в исследование были включены 437 пациентов с умеренно повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), обусловленными неалкогольной жировой болезнью печени или неалкогольным стеатогепатитом (злоупотребление алкоголем и другие заболевания печени исключались). Из них 227 пациентов получали статины, преимущественно аторвастатин в средней суточной дозе 24 мг. Было показано, что лечение статинами снижает риск возникновения сердечно-сосудистого события, которое определялось как смерть от любой причины, или случаев ишемической болезни сердца, нефатального ИМ, реваскуляризации, нестабильной стенокардии, застойной СН и инсульта. При этом у пациентов с повышенным уровнем почечных ферментов эффективность статинотерапии была более высокой. У больных с повышенным содержанием ферментов печени прием статинов снижал риск впервые возникшего сердечно-сосудистого события на 68% по сравнению с таковым в группе стандартной терапии (10%, или 3,2 на 100 пациенто-лет, против 30%, или 10,0 на 100 пациенто-лет; p<0,0001), тогда как у пациентов с не превышающими норму уровнями печеночных ферментов – на 39% (14%, или 4,6 на 100 пациенто-лет, против 23%, или 7,6 на 100 пациенто-лет; p<0,0001). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при назначении статинов не следует ориентироваться на уровень печеночных ферментов. Таким образом, повышенный уровень почечных ферментов не является противопоказанием к назначению статинов.



Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко рассказала о подходах к ведению пациентов с ИМ в Харьковской городской клинической больнице № 8.

За 2014 г. в Харьковской городской клинической больнице № 8 было диагностировано 514 случаев ИМ. Проведено в общей сложности 133 тромболитиса

и 48 операций по стентированию коронарных артерий. Из 60 пациентов с ИМ, которые получали тромболитическую терапию, аспирин назначали 60 больным, клопидогрель – 55 и тикагрелор – 5. В качестве статинотерапии все пациенты получали аторвастатин в дозе 54–80 мг. 25 пациентов получали эплеренон.

Важно отметить, что в отделении реанимации Харьковской городской клинической больницы № 8 в качестве статинотерапии используют оригинальный аторвастатин Липримар. Лечение начинают в первые часы после поступления пациента. Таким образом, больной, которому показано проведение стентирования коронарных артерий, перед операцией получает максимальную дозу статинов.



Руководитель отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков посвятил выступление применению АМР в лечении ХСН.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) назначение АМР рекомендуется всем пациентам с симптоматической ХСН II–IV функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в дополнение к лечению иАПФ (или БРА) и бета-блокаторами с целью снижения риска госпитализаций по поводу СН и преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). По данным национального исследования, проведенного в 2011 г. среди больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, АМР получали 52% пациентов. Из них 99% получали неселективный конкурентный АМР спиронолактон. В настоящее время стал актуальным переход таких пациентов на терапию высокоселективным АМР эплереноном.

Важную роль в изменении терапевтической парадигмы у пациентов с ХСН сыграло исследование EMPHASIS-HF (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), в котором изучалось влияние эплеренона на клинические исходы у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами: II функциональный класс по NYHA, ФВ не выше 30% (или если ФВ составляла 30–35%, длительность QRS на электрокардиограмме должна была превышать 130 мс). В исследование включили 2737 больных, из них 1364 рандомизированно получали эплеренон и 1373 – плацебо. Половина пациентов ранее перенесли ИМ, но все случаи

инфаркта возникли в пределах >30 дней до момента скринингового визита. Лечение проводилось с использованием иАПФ, БРА либо их комбинации, а также β -блокаторов (кроме тех случаев, когда они были противопоказаны) в рекомендованной или максимально переносимой дозе. Средняя суточная доза эплеренона составляла 50 мг. Согласно полученным данным смертность от любой причины была значительно ниже (на 24%) в группе эплеренона по сравнению с таковым показателем в группе плацебо, частота госпитализаций по поводу СН сократилась на 42% соответственно. Результаты дополнительного анализа подгрупп пациентов продемонстрировали улучшение прогноза ХСН на фоне приема эплеренона (снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу СН: у пациентов в возрасте старше 75 лет – на 34%, с ФВ $<30\%$ – на 35%, со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин – на 38%, с сахарным диабетом – на 46%). Также применение эплеренона ассоциировалось с существенным уменьшением риска возникновения фибрилляции/трепетания предсердий.

Важно отметить, что эплеренон обладает рядом преимуществ по сравнению с неселективным АМР спиронолактоном, а именно:

- исследования препарата проводились в РКИ и при ХСН, и у постинфарктных пациентов;
- практически не взаимодействует с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (не провоцирует гинекомастию и гормональные расстройства);
- обладает быстрым началом действия;
- не оказывает влияния на уровни HbA_{1c} и кортизола.

Таким образом, наиболее важными задачами системы здравоохранения Украины являются повышение приверженности терапии нейрогуморальными антагонистами у пациентов с ХСН, реализация перехода их с лечения спиронолактоном на эплеренон, а также повышение приверженности практических врачей к назначению АМР при ХСН.



Профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Марина Николаевна Долженко рассказала о применении статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Основное действие статинов направлено на торможение скорости биосинтеза ХС в печени и

уменьшение его внутриклеточных запасов. Также ценными являются плейотропные эффекты статинов (противовоспалительный и антитромботический, нормализация функции эндотелия), которые дают основание для активного применения их у пациентов после реваскуляризации миокарда. Исследования по применению гиполипидемической терапии у пациентов после аортокоронарного шунтирования показали, что агрессивный подход к снижению уровня ХС ЛПНП обеспечивает замедление скорости прогрессирования атеросклероза и частоты повторных реваскуляризаций. Согласно рекомендациям NICE статины следует назначать в качестве первичной профилактики кардиоваскулярной патологии. Применение высоких доз статинов аторвастатина и розувастатина в исследовании SATURN привело к значительному регрессу коронарного атеросклероза, несмотря на различное влияние этих препаратов на уровни ХС ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Важно отметить, что высокие дозы аторвастатина снижают артериальное давление независимо от гиполипидемического эффекта, изменений в эндотелиальной функции или оксидативного стресса, но имеют отношение к увеличению уровня NO и уменьшению уровня антител против ЛПВП.

В ряде научных работ был показан более высокий профиль безопасности аторвастатина по сравнению с розувастатином. Результаты исследования PLANET I показали, что у лиц с СД аторвастатин достоверно уменьшил протеинурию (в среднем на 15%), а розувастатин не оказал на нее существенного влияния. Положительное воздействие аторвастатина на почечную функцию стало заметным уже на 26-й неделе и сохранялось до конца исследования, тогда как действие розувастатина на этот показатель оставалось нейтральным в течение всего периода наблюдения.

У пациентов без сопутствующего СД (исследование PLANET II) действие статинов на почечную функцию было аналогичным: аторвастатин уменьшал протеинурию и альбуминурию в среднем более чем на 20%, начиная с 26-й недели лечения, а влияние розувастатина было недостоверным.

По итогам Совета экспертов профессора Пархоменко А.Н., Воронков Л.Г., Долженко М.Н., Целуйко В.И. и старший научный сотрудник Иркин О.И. подписали резолюцию, посвященную поиску возможностей улучшения прогноза и снижения частоты госпитализаций у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Подготовил Игорь Кравченко ■

Липримар® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания: Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемий, но имеющих несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа без клинически выраженной ИБС, но с факторами риска. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, аполипротеина Б (в том числе у детей 10-17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеидов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и у больных с первичной дисбеталипопротеидемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта.

Способ применения и дозы: Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше.

Противопоказания: гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация.

Побочное действие: наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при приеме Липримара® с циклоспорином, ниацатином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/klarитромицин,

ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, циметидин, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома P 450 3A4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норетиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (типранавир + ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С klarитромицином, итраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нелфинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки.

Особенности применения: До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза.

Фармакологические свойства: препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.

Условия отпуска: По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04, UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине, 03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж. Тел. (044) 291-60-50.

Шляхи покращення прогнозу та зниження частоти госпіталізації у хворих високого серцево-судинного ризику в Україні

На основі резолюції Експертної ради

1. В Україні спостерігається значний внесок серцево-судинних захворювань (ССЗ) у формування показника тягаря хвороб (DALY). Хвороби серцево-судинної системи є лідерами у структурі смертності дорослого населення України, незалежно від позитивної динаміки коефіцієнта смертності. Такий рівень смертності викликає особливу тривогу, адже від ССЗ в Україні вмирає багато людей працездатного віку. Це потрібно враховувати при організації медичної допомоги, яка має бути спрямована на запровадження адекватної профілактики та лікування ССЗ. Наприклад, раннє застосування еплеренону та аторвастатину при гострому коронарному синдромі обумовить зниження смертності та регоспіталізації таких пацієнтів, що призведе до зниження медико-соціальних втрат та економічних збитків. Розуміючи актуальність цієї проблеми в Україні, Рада експертів прийшла до наступного висновку.

2. Для зниження ризику виникнення серцево-судинних ускладнень рекомендувати застосування статинів у наступних випадках:

- пацієнти з дуже високим серцево-судинним ризиком, а саме: з діагностованим атеросклеротичним ССЗ, цукровим діабетом 2 типу, цукровим діабетом 1 типу з ураженням органів-мішеней, помірним або тяжким хронічним захворюванням нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²), сумою балів за європейською шкалою SCORE $>10\%$ – мають обов'язково отримувати статинотерапію (насамперед, оригінальним аторвастатином у добових дозах до 80 мг) з метою підтримання цільового рівня ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) або, за неможливості його досягнення, до зниження початкового рівня ХС ЛПНЩ не менше, ніж на 50%;
- пацієнтам з високим серцево-судинним ризиком, а саме: із значним підвищенням тільки одного фактора ризику (загальний ХС >8 ммоль/л, або >320 мг/дл, АТ $>180/110$ мм рт. ст., сімейною дисліпідемією), та/або сумою балів за шкалою

SCORE $>5\%$ та $<10\%$ – потребують статинотерапії з метою підтримання цільового рівня ХС ЛПНЩ $<2,5$ ммоль/л (<100 мг/дл), насамперед оригінальним аторвастатином у добових дозах від 10 до 80 мг, залежно від ефекту та переносимості;

- у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без діагностованого атеросклеротичного судинного захворювання, з помірним серцево-судинним ризиком (сума балів за шкалою SCORE $>1\%$ та $<5\%$) статинотерапія (бажано за допомогою оригінального аторвастатину) показана за наявності гіперхолестеринемії у дозах, що забезпечують зниження рівня ХС ЛПНЩ $<3,0$ ммоль/л (<115 мг/дл);

- хворим на гострий коронарний синдром показане раннє (з першої години) призначення високих доз аторвастатину 40-80 мг;

- для всіх перерахованих категорій пацієнтів оригінальний аторвастатин має найбільшу доказову базу за даними міжнародних рандомізованих клінічних досліджень.

3. Для покращення прогнозу (зниження рівня смертності та частоти повторної госпіталізації) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, ускладненим серцевою недостатністю, незалежно від проведення ревазуляризації, рекомендовано застосування еплеренону якомога раніше, як єдиного антагоніста мінералкортикоїдних рецепторів, що показаний у цьому випадку.

4. При наступному перегляді Українських рекомендацій з лікування ХСН рекомендувати робочій групі внести наступні зміни:

- еплеренон (бажано) або спіронолактон показані пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю при фракції викиду лівого шлуночка $<35\%$.

- при застосуванні спіронолактону слід враховувати його відтермінований ефект, можливість взаємодії з дігосином та статинами, а також ризик виникнення гінекомастії або мастодинії.

Пархоменко О.М., член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

Воронков Л.Г., д.м.н., професор

Долженко М.М., д.м.н., професор

Целуйко В.Й., д.м.н., професор

Іркін О.І., д.м.н., провідний науковий співробітник

Карведилол: особая молекула, особые возможности

Бета-адреноблокаторы (ББ) прочно утвердились в современной кардиологии в качестве стандарта лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), аритмий сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В последние годы значительный интерес практических врачей привлекают так называемые ББ III поколения, в частности карведилол (на украинском рынке представлен препаратом Кориол® (КРКА, Словения)). На ряд практических вопросов о данном препарате, сформулированных кардиологами и терапевтами из нескольких регионов Украины, согласился ответить **руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, глава Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, председатель Киевского научного общества кардиологов, профессор Леонид Георгиевич Воронков.**

— Благодарю Вас за возможность осветить актуальные вопросы практического применения указанного препарата, опыт использования и клинического изучения которого мы с сотрудниками накапливали в течение последних 15 лет. Для удобства восприятия материала мы разделили его на блоки, объединяющие однотипные и близкие по смыслу вопросы.

Первый блок вопросов касается фармакологических свойств карведилола, отличающих его от других ББ и, соответственно, определяющих его иные, не связанные с бета-адреноблокадой, терапевтические возможности.

— **Какие эффекты при приеме Кориола обеспечивает его альфа-блокирующая активность?**

— Способность карведилола блокировать так называемые постсинаптические, чувствительные к норадреналину α_1 -адренорецепторы гладкомышечного

слоя крупных и мелких артерий обуславливает возможность их релаксации, а следовательно, увеличения просвета и улучшения возможностей регуляции периферического кровотока в сочетании со снижением периферического сосудистого сопротивления. Важными (клинически полезными) последствиями этого при ХСН являются улучшение перфузии скелетных мышц, коронарного и почечного кровотока, а также снижение так называемой постнагрузки на сердце. Если же говорить об АГ, то помимо потенцирования антигипертензивного эффекта, связанного с вазодилатирующим действием карведилола, наличие у него α_1 -блокирующих свойств позволяет избежать дальнейшего ухудшения углеводного и липидного обмена у пациентов с соответствующими исходными их нарушениями (сахарным диабетом, метаболическим синдромом/дислипидемией), риск чего достаточно реален при использовании традиционных бета-блокаторов; будучи прямо пропорциональным их дозе. За счет α_1 -блокирующих свойств карведилол способен, с одной стороны, повышать чувствительность периферических тканей к инсулину вследствие увеличения их перфузии, а с другой — нивелировать потенциально неблагоприятное (связанное с блокадой двух энзимов, участвующих в метаболизации липидов — липопротеинлипазы и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы) влияние бета-блокады на липидный обмен.

— **Каково клиническое значение антиоксидантного механизма действия карведилола?**

— Наличие в составе молекулы карведилола карбазольной группы определяет его уникальный в ряду современных кардиоваскулярных средств механизм антиоксидантного действия, заключающийся в химическом связывании свободных радикалов, избыток которых характерен для СН, диабета, нефропатий

различного генеза, и играет весьма существенную роль в прогрессировании указанных состояний. Именно за счет своего мощного антиоксидантного действия карведилол проявляет свойства противовоспалительного агента, способного подавлять патогенные пролиферативные процессы (в частности, миокардиальный и почечный фиброз), а также снижать продукцию иммунокомпетентными клетками гуморальных медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов – тумор-некротического фактора альфа, интерлейкинов 1, 6 и др.). С последним эффектом карведилола связано его свойство подавлять апоптоз – геном-контролируемый процесс гибели клеток, играющий определяющую роль в клиническом течении ХСН в ее развернутой стадии и реализующийся, в частности, в прогрессирующей потере скелетно-мышечной, костной и жировой ткани (кахексия), лимфопении, уменьшении абсолютного числа кардиомиоцитов при одновременном увеличении массы миокардиального фиброза. Способность карведилола, оттитрованного в достаточной дозе, не только повышать при длительном приеме сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но и увеличивать массу тела за счет частичного восстановления мышечной массы была показана у пациентов с тяжелой ХСН как в субанализе (2005) известного мультицентрового его испытания COPERNICUS, так и в выполненном нами в тот же период (2004, совместно с Н.В. Богачевой) соответствующем клиническом исследовании.

– Каково соотношение α_1 -блокирующего и β -блокирующего действия в Кориоле? Можно ли назначать Кориол® при наличии у пациента периферического поражения периферических сосудов?

– Абсолютно правомочный вопрос, поскольку помимо того, что карведилол обладает вышеуказанным α_1 -антагонистическим действием, он является неселективным (α_1 и β_2) блокирующим агентом. Результаты исследований (включая проведенные в нашей клинике), демонстрирующих на фоне назначения карведилола увеличение кровотока в периферических артериях, а также почечного кровотока, позволяют утверждать, что в отношении сосудов выраженное α_1 -блокирующее действие препарата доминирует над потенциально неблагоприятным (с точки зрения возможности повышения сосудистого тонуса) эффектом блокирования артериальных β_2 -рецепторов. Поэтому Кориол® можно рассматривать как более безопасное в сравнении с традиционными бета-блокаторами, не имеющими дополнительных свойств, средство у кардиологических пациентов, имеющих сопутствующие нарушения периферического артериального кровотока.

Ко второму блоку вопросов можно отнести те из них, которые касаются технологии и клинических «нюансов» назначения карведилола при ХСН и АГ.

– Возможно ли применение Кориола при декомпенсированной ХСН?

– Назначение de novo бета-блокаторов, включая карведилол, пациентам с ХСН, находящимся в фазе клинической декомпенсации, противопоказано, поскольку это сопряжено с высоким риском ее усугубления. Основными задачами лечения пациентов с остро декомпенсированной ХСН являются ликвидация гиперволемии, стабилизация гемодинамических и лабораторных показателей, что призвано создать условия для последующей инициации терапии нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы РАС, ББ). Что касается пациентов, у которых декомпенсация развилась на фоне терапии, включающей ББ, то отмена последних в большинстве подобных случаев не требуется, хотя и возможно снижение их суточной дозировки не период активной диуретической терапии с учетом уровня артериального давления (АД). В дальнейшем не только оправдано восстановление прежней поддерживающей дозы ББ, но и целесообразна клиническая оценка возможности последующего ее титрования. Необходимо помнить, что в отличие от β_1 -селективных адреноблокаторов, влияние которых на смертность зависит не от их дозы, а от степени снижения с их помощью частоты сердечных сокращений (ЧСС), влияние карведилола на выживаемость пациентов является дозозависимым (исследование МОСНА, 1996).

– Можно ли начинать титрование Кориола с 6,25 мг × 2 раза?

– Если Вы используете карведилол с целью лечения «систолической» ХСН, т.е. ФВ ЛЖ $\leq 40-45\%$, необходимо придерживаться стандарта – его назначения в стартовой дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. Тем не менее при хорошем гемодинамическом статусе пациента (отсутствие остаточной гиперволемии и/или гипотензии, II-III функциональный класс – ФК по NYHA) упомянутую дозу вполне реально попытаться увеличить до – 6,25 × 2 раза уже спустя 5-7 дней; не обязательно в подобных случаях неделями ожидать следующего этапа титрования.

– При каком максимально низком уровне АД у пациента с ХСН можно назначать Кориол®?

– Пациенты с низкой ФВ ЛЖ и низким уровнем АД – это больные, у которых отмечается наиболее высокий риск смерти и в равной мере – риск дальнейшего снижения АД в ответ на стартовую дозу ББ. В реальной практике не следует инициировать назначение любого из ББ, если систолическое АД

составляет менее 86 мм рт. ст. Перед назначением ББ, кроме гемодинамической стабилизации пациента, необходимо оценить схему текущей терапии с позиций наличия в ней лекарственных средств, способных влиять на уровень АД (например, нитратов), и рассмотреть клиническую возможность их отмены. В день инициации следует воздержаться от активного диуреза и не забывать, что необходимость во внутривенной диуретической терапии, равно как и во внутривенной инотропной поддержке является противопоказанием к назначению ББ.

Вместе с тем на сегодняшний день карведилол является единственным ББ, в отношении которого существуют неоспоримые доказательства целесообразности инициации его назначения и дальнейшего осторожно-титрования у пациентов с ХСН и уровнем систолического АД, находящимся в диапазоне между 85 и 95 мм рт. ст. Так, в исследовании COPERNICUS в подгруппе лиц с вышеуказанными значениями АД и наиболее высоким клиническим риском к концу 8-недельного титрования «вверх» дозы карведилола уровень АД умеренно, однако статистически достоверно повысился, что, по мнению экспертов, могло быть связано с увеличением сердечного выброса на фоне реализации терапевтических эффектов препарата. При этом редуцирующее влияние карведилола на долговременный риск смерти в течение последующего наблюдения в вышеозначенной подгруппе пациентов оказалось не меньшим, чем у всех остальных больных с более высокими значениями АД (>96 мм рт. ст.). Можно констатировать, что тщательная, взвешенная клиническая работа по титрованию дозы бета-блокатора может быть результативной даже у самых тяжелых (разумеется, предварительно гемодинамически стабилизированных) пациентов с ХСН. Исходя из имеющейся на сегодня доказательной базы, приоритетным в таких случаях представляется использование карведилола.

– **Можно ли применять Кориол® при атриовентрикулярной блокаде?**

– Давайте уточним вопрос: АВ-блокаде какой степени? При АВ-блокадах II-III ст. любой из ББ противопоказан, а при АВ-блокаде I степени, проявляющейся удлинением интервала PQ на ЭКГ, инициировать назначение карведилола, равно как и любого другого бета-блокатора, возможно. Однако в этих случаях требуется соблюдение двух правил: начинать титрование препарата с минимальной (3,125 мг × 2 раза) дозы и контролировать АВ-проводимость. Если на фоне приема стартовой дозы препарата произошло дальнейшее удлинение интервала PQ, риск возникновения АВ-блокады более высоких градаций является высоким, и дальнейший прием бета-блокатора

не оправдан. Если же прием начальной дозы бета-блокатора не сопровождается замедлением АВ-проводимости, следует его продолжить под регулярным ЭКГ-контролем, однако решение о целесообразности дальнейшего титрования препарата необходимо принимать очень взвешенно и осторожно.

– **Что является приоритетным в лечении пациентов с ХСН Кориолом: достижение целевой дозы или хорошая переносимость более низких доз?**

– Ни то, ни другое. Основным смыслом клинического титрования бета-блокатора при ХСН является постепенное достижение той максимальной дозы препарата, прием которой не сопровождается связанными с применением препарата побочными явлениями, несущими тот или иной клинический риск либо нарушающими самочувствие и качество жизни пациента. Вышеозначенная максимально переносимая доза бета-блокатора может совпадать с максимально возможной (т.е. целевой) либо быть более низкой, что чаще встречается в практике. При этом важно понимать, что стабильное клиническое состояние пациента при отсутствии побочных эффектов терапии на фоне применения суточных дозировок бета-блокатора, значительно более низких, чем целевые (например, 6,25 × 2 раза для Кориола), не является поводом к прекращению усилий по дальнейшему титрованию препарата. Еще раз напомним, что выраженность благоприятного влияния карведилола на выживаемость и на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ХСН является дозозависимой, а также то, что, например, впечатляющее (на 35%) снижение смертности среди наиболее тяжелого контингента больных (IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ ≤25%) под влиянием карведилола в мультицентровом исследовании COPERNICUS (2001) было достигнуто при приеме его суточной дозы, в среднем составившей 39 мг (при целевой дозе 50 мг/сут, в настоящее время – до 100 мг/сут).

– **При достижении максимально переносимой дозы Кориола замедление ЧСС до какого уровня следует считать приемлемым?**

– Это – немаловажная деталь, поскольку в последнее время в лексиконе ведущих клинических экспертов появился термин «целевая ЧСС», который, весьма вероятно, найдет свое отражение в будущих обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН, выход которых ожидается в 2016 г. Результаты ряда последних рандомизированных и наблюдательных исследований показали, что у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ существенно лучший прогноз выживаемости имеет

место при частоте синусового ритма менее 70 в минуту, причем оптимальная (сопряженная с наиболее низкой смертностью пациентов) его частота находится в ориентировочном диапазоне 57–65 сокр./мин. Эти данные, безусловно, следует учитывать при титровании ББ при ХСН. Повышение же дозы бета-блокатора у пациентов с «систолической» ХСН до такой, при которой ЧСС составляет менее 55 уд/мин, представляется малооправданным, исходя из клинических и патофизиологических предпосылок.

Что касается пациентов с постоянной или персистирующей фибрилляцией предсердий, то проблема целевой частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) пока что является предметом дискуссии ввиду недостатка соответствующих данных доказательной медицины. Для пациентов с ХСН, согласно действующему консенсусному мнению экспертов, следует стремиться к ЧСЖ (в состоянии покоя либо среднесуточной по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), не превышающей 80 в минуту.

Наконец, еще один «блок» вопросов касается проблем применения карведилола и других ББ у больных с сопутствующими патологическими состояниями и пациентов пожилого возраста.

– Если пациент страдает бронхиальной астмой или хроническим обструктивным заболеванием (ХОЗЛ), можно ли назначать ему Кориол®?

– В настоящее время наличие бронхиальной астмы рассматривается в качестве противопоказания к назначению любого из бета-блокаторов. Это же касается и тяжелого ХОЗЛ, ХОЗЛ с клиническими проявлениями бронхообструкции. У пациентов с ХСН и сопутствующим ХОЗЛ легкой/умеренной стадий в фазе ремиссии инициация назначения ББ с последующим тщательным контролем клинического состояния рекомендована, однако в таких случаях предпочтение следует отдать β_1 -селективным препаратам.

– У пациента с сахарным диабетом, длительно принимающего по показаниям Кориол®, зафиксировано повышение уровня глюкозы в крови. Может ли это быть связано с приемом данного препарата, нужно ли его отменить?

– В отличие от традиционных (т.е. без сопутствующих вазодилатирующих и иных свойств) ББ,

карведилол повышает нарушенную чувствительность тканей к инсулину. Его способность улучшать показатели углеводного обмена продемонстрирована в ряде клинических исследований, в том числе включавших пациентов с сахарным диабетом II типа. Более того, в крупном мультицентровом испытании СОМЕТ (2003) карведилол снижал риск возникновения новых случаев сахарного диабета на 22% в сравнении с метопрололом. Поэтому тактика врача в приведенном клиническом случае должна заключаться не в отмене Кориола, а в тщательном анализе факторов, способных отрицательно влиять на уровень гликемии (характер диеты, дозировки антидиабетических средств, наличие в схеме терапии препаратов, способных ухудшать углеводный обмен, и пр.).

– Можно ли, назначая по показаниям (ХСН, АГ) Кориол® пациентам с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, уйти от необходимости приема α_1 -адреноблокаторов, принимая во внимание выраженные α_1 -блокирующие свойства Кориола?

– Подобное предложение на первый взгляд выглядит теоретически корректным и клинически привлекательным. Тем не менее ввиду полного отсутствия на сегодняшний день доказательной базы, касающейся изучения эффективности карведилола у пациентов с доброкачественной аденомой простаты, рекомендовать такой подход к практической реализации, конечно, нельзя. С другой стороны, поскольку полностью отсутствует доказательная база относительно безопасности сочетанного приема карведилола с «чистыми» α_1 -блокаторами, сохранение последних в схеме фармакотерапии больного с АГ, включающей карведилол, выглядит клинически рискованным, а потому вряд ли оправданным. В данной ситуации специалисту-урологу, наблюдающему такого пациента, целесообразно рекомендовать заменить α_1 -блокатор на средство патогенетической терапии гипертрофии простаты другого ряда – например, финастерид. Последнее касается и больных с ХСН, назначение которым «чистых» α_1 -блокаторов априори является противопоказанным, исходя из действующих международных рекомендаций. ■

Профессор Виллем Эйнтховен



Виллем Эйнтховен родился 21 мая 1860 года в г. Семаранге (Голландская Ост-Индия) в семье военного врача из Голландии Якоба Эйнтховена и его жены Луизы Марии Матильды Каролины де Фогель. Виллем был старшим из трех сыновей и третьим ребенком в семье. Отец Виллема Эйнтховена умер в 1866 г., оставив на руках Луизы шестерых детей. Спустя четыре года семья вернулась в Голландию в г. Утрехт. Здесь Виллем окончил среднюю школу и 16 октября 1878 г. поступил на медицинское отделение в Утрехтский университет. Поскольку семья испытывала финансовые затруднения, Виллему Эйнтховену пришлось заключить армейский контракт для оплаты обучения в университете.

Изначально Виллем Эйнтховен намеревался пойти по стопам отца, однако его исключительные способности начали развиваться в совершенно другом направлении. Эйнтховен был поклонником физического воспитания. В студенческие годы он был отличным спортсменом и часто убеждал своих друзей «не дать погибнуть телу». Он был избран президентом союза гимнастов и фехтовальщиков, а позже стал одним из основателей Утрехтского студенческого гребного клуба. Во время занятия гимнастикой Эйнтховен сломал запястье и для того, чтобы восстановить работоспособность руки, занялся гребным спортом. В то же время, будучи вынужденно ограниченным в движении, он заинтересовался пронацией и супинацией руки и работой плечевого и локтевого суставов.

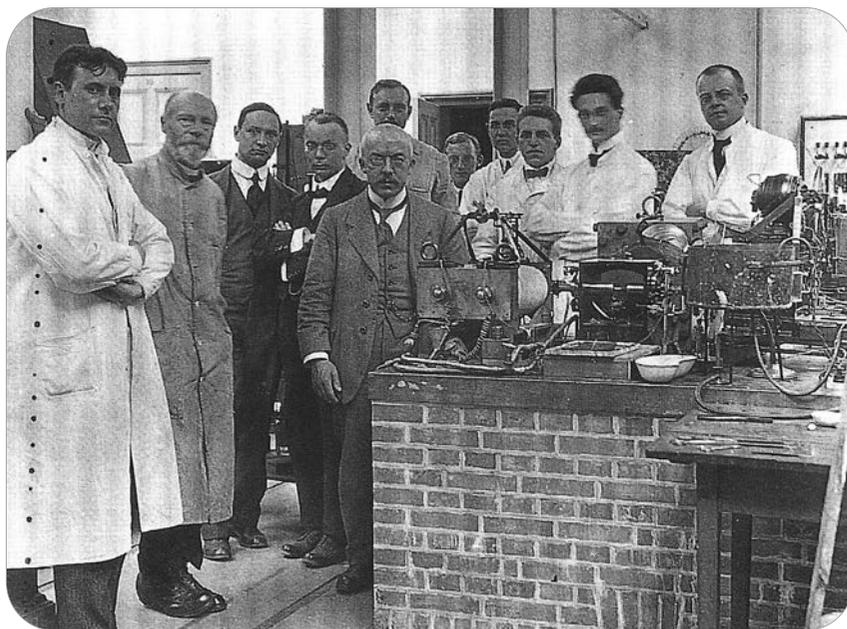
Таким образом, спортивная травма стала одним из важных событий в становлении Эйнтховена как ученого. После прохождения практики в качестве

помощника офтальмолога в известной в Голландии больнице «Госпиталь для страдающих от глазных болезней» и получения степени бакалавра он провел исследование «Некоторые замечания о механизме локтевого сустава», которое впоследствии вызвало широкий интерес. Позднее, в 1885 г., Эйнтховен под руководством офтальмологов Франса Дондерса и Херманна Снеллена провел второе исследование «Стереоскопия посредством дифференцировки цветов», которое было опубликовано в качестве его докторской диссертации. В том же году Эйнтховен получил степень доктора медицины и философии.

Согласно условиям армейского контракта Виллем Эйнтховен был обязан пройти службу в медицинском корпусе. Однако судьба распорядилась иначе: в 1885 г. место профессора физиологии в Лейденском университете стало вакантным, и на эту должность была рекомендована кандидатура Виллема Эйнтховена, что освободило его от воинской повинности. Таким образом, в январе 1886 г. 25-летний Виллем Эйнтховен стал профессором Лейденского университета и оставался в этой должности всю жизнь. Первым его серьезным исследованием, проведенным в г. Лейдене, было «О работе бронхиальной мускулатуры, изученной новым методом, и о нервной астме» (1892). В. Нагель в своей книге «Справочник по физиологии человека» охарактеризовал это исследование как «большую работу».

В то же время Эйнтховен возобновил исследования в оптике. Среди его работ на эту тему можно выделить «Простое физиологическое объяснение

различных геометрическо-оптических иллюзий» (1898), «Аккомодация человеческого глаза» (1902) и «Вид и величина электрического отклика глаза на световое возбуждение различной интенсивности» (1908). В 1885-1889 гг. Эйнтховен занимался исследованием физиологии дыхания, в частности изучением работы блуждающего нерва в механизме контр-роля дыхания.



Виллем Эйнтховен в своей лаборатории в Лейденском университете

Поворотным событием в жизни и дальнейшей научной деятельности Виллема Эйнтховена стало посещение первого международного конгресса по физиологии в г. Базеле, который состоялся в 1889 г. Там он познакомился с техникой записи электрокардиограммы, продемонстрированной Огастесом Уоллером. В 1887 г. Уоллеру впервые удалось записать кардиограмму человека на капиллярном электрометре. В 1893 г. на заседании Нидерландской медицинской ассоциации Эйнтховен предложил к использованию новый термин «электрокардиограмма». Позже, однако, он отказался от авторства в пользу Уоллера. С 1890 по 1895 гг. Эйнтховен занимался устройством капиллярного электрометра, улучшая его функциональность и увеличивая разрешение с помощью физико-математического подхода. Ему удалось получить хорошие электрокардиографические изображения. Каждому циклу сердечного сокращения соответствовало пять зубцов, для которых Эйнтховен ввел новую номенклатуру: P, Q, R, S и T, чтобы избежать разногласий с номенклатурой A, B, C и D, введенной им в предыдущих работах

по исследованию электрометра, в которых он не записывал отрицательные зубцы.

Несмотря на все усилия, направленные на оптимизацию работы капиллярного электрометра, Эйнтховену не удалось усовершенствовать прибор настолько, чтобы тот мог применяться в диагностических целях. В связи с этим ученый начал разрабатывать принципиально новый аппарат —

струнный гальванометр. В 1897 г. похожее устройство уже было сконструировано французским инженером Клементом Адером. Однако аппарат Адера использовался в качестве средства связи и обладал чувствительностью, которой не было достаточно для проведения электрокардиографии. Тем не менее в своей работе «Новый гальванометр» (1901) Эйнтховен упомянул аппарат Адера.

При разработке собственного струнного гальванометра Эйнтховен взял за основу конструкцию магнито-электрического гальванометра Депре-Д'Арсонваля. Он заменил подвижные части (катушку и зеркало) на тонкую посеребренную кварцевую нить (струну), по которой пропусклся электрический сигнал сердца, регистрируемый на поверхности кожи. Вследствие этого на нить в поле

электромагнита действовала сила Ампера, прямо пропорциональная величине силы тока, и нить отклонялась нормально к направлению линий магнитного поля. Технология изготовления нитей была достаточно сложной: на конце стрелы закреплялось кварцевое волокно таким образом, чтобы оно удерживало стрелу при натянутой тетиве лука; волокно нагревалось до той степени, когда оно не было способно сдерживать натяжение тетивы; стрела выстреливала, вытягивая волокно в тонкую однородную нить диаметром 7 мкм. Далее тончайшую кварцевую нить требовалось покрыть слоем серебра. Специально для этого Эйнтховен сконструировал камеру, в которой нить подвергалась бомбардировке беспримесным серебром. Таким образом Эйнтховену удалось создать посеребренную нить, которая была в 10 раз тоньше, чем таковая в аппарате Адера. Вес и инерция нити приближались к нулю.

Одной из самых больших технических проблем в разработке струнного гальванометра было создание источника сильного и постоянного магнитного поля. Эйнтховену удалось создать электромагнит,

обеспечивавший поле в 22 000 Гс. Поскольку в рабочем состоянии электромагнит сильно разогревался, к нему потребовалось подвести систему водяного охлаждения. Другая проблема заключалась в создании системы регистрации и измерения отклонений нити. В этих целях Эйнтховен сконструировал систему линз, позволявшую фотографировать тень нити. В качестве источника света использовалась массивная дуговая лампа. Устройство фотографической камеры включало в себя фотографическую пластинку, которая во время снятия показаний двигалась с постоянной скоростью, регулируемой масляным поршнем. Пластинка передвигалась под линзой, на которой была нанесена шкала в вольтах. Временная шкала наносилась на саму пластинку тенями от спиц вращающегося с постоянной угловой скоростью велосипедного колеса.

Благодаря использованию очень легкой и тонкой нити, а также возможности изменять ее напряжение для регулирования чувствительности прибора струнный гальванометр позволил получить значительно более точные выходные данные, чем капиллярный электрометр. Первую статью о записывании электрокардиограммы человека на струнном гальванометре Эйнтховен опубликовал в 1903 г.

Понимая революционные диагностические возможности своего изобретения, Эйнтховен стремился ввести его в реальную практику. Чтобы наладить промышленное производство струнных гальванометров, в 1903 г. Эйнтховен попытался подписать коммерческое соглашение с инженером из г. Мюнхена Максом Эдельманном. Однако компания Эдельманна отказалась от подписания контракта, предполагая, что патент на изобретение принадлежит Клементу Адеру. Только в 1911 г. при поддержке основателя компании CSI (Cambridge Scientific Instrument), члена Лондонского королевского общества Горация Дарвина (младшего сына Чарльза Дарвина) Эйнтховену удалось начать промышленное производство струнного гальванометра.

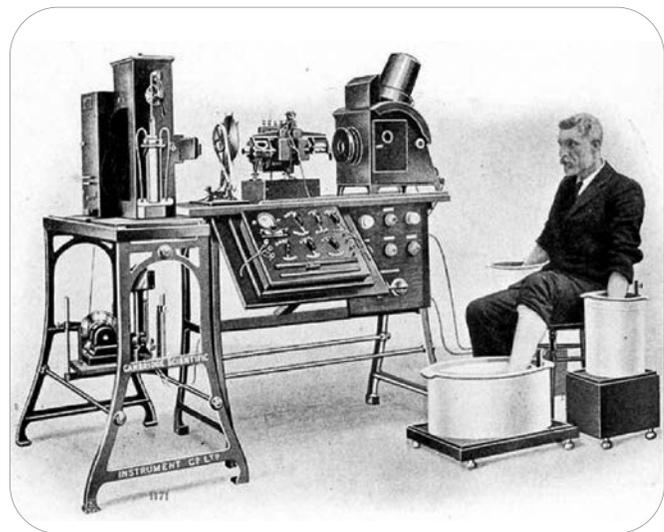
В 1906 г. Эйнтховен опубликовал статью «Телекардиограмма», в которой описал метод записи электрокардиограммы на расстоянии и впервые показал, что электрокардиограммы различных форм сердечных заболеваний имеют характерные различия. Он привел примеры кардиограмм, снятых у пациентов с гипертрофией правого желудочка при митральной недостаточности, гипертрофией левого желудочка при аортальной недостаточности, гипертрофией левого ушка предсердия при

митральном стенозе, ослабленной сердечной мышцей, с различными степенями блокады сердца при экстрасистоле.

В 1908 г. струнный гальванометр Виллема Эйнтховена впервые попал в Великобританию. Прибор купили профессор физиологии в г. Эдинбурге Эдвард Шарпей-Шафер и известный кардиолог Томас Льюис. Используя свой образец струнного гальванометра, Льюис изучил и классифицировал различные типы аритмии и ввел новые термины: пейсмейкер, экстрасистола, мерцательная аритмия, а также опубликовал несколько статей и книг, посвященных электрофизиологии сердца и ключевой роли ЭКГ в диагностике сердечно-сосудистой патологии. Эти события положили начало многолетней дружбе и сотрудничеству между Эйнтховеном и Льюисом.

В 1909 г. струнный гальванометр Виллема Эйнтховена пересек Атлантику в багаже молодого ученого и будущего пионера кардиологии в США Альфреда Кона. После окончания обучения в Европе Альфред Кон вернулся в Нью-Йорк и установил струнный гальванометр в медицинском комплексе Маунт-Синай. Первая научная публикация в США, посвященная электрокардиографии, появилась в 1910 г. благодаря коллегам А. Кона — Уолтеру Джеймсу и Горацио Вильямсу. В последующие годы Вильямс посетил Эйнтховена в г. Лейдене, чтобы начать промышленное производство электрокардиографов в США.

Однако устройство и управление струнным гальванометром все же оставалось затруднительным.



Первая модель настольного электрокардиографа Виллема Эйнтховена, которая была произведена компанией Cambridge Scientific Instrument в г. Лондоне в 1911 году

Первые струнные гальванометры весили около 300 кг и обслуживались 5 ассистентами. Примечательно, что к аппарату прилагалась десятистраничная инструкция. В период с 1911 по 1914 гг. было продано 35 электрокардиографов, десять из которых было отправлено в США. После Первой мировой войны было налажено производство аппаратов, которые можно было бы подкатить непосредственно к больничной койке. К 1935 г. удалось снизить вес аппарата примерно до 11 кг, что открыло широкие возможности для его использования в медицинской практике.

В 1913 г. Виллем Эйнтховен в сотрудничестве с коллегами опубликовал статью, в которой предложил к использованию три стандартных отведения: от левой руки к правой, от правой руки к ноге и от ноги к левой руке с разностями потенциалов: V_1 , V_2 и V_3 соответственно. Такая комбинация отведений составляет электродинамически равносторонний треугольник с центром в источнике тока в сердце. Эта работа положила начало векторкардиографии, получившей развитие в 1920-х гг., еще при жизни ученого. Эйнтховен также сформулировал закон, который впоследствии стал носить

его имя. Закон Эйнтховена является следствием закона Кирхгофа и утверждает, что разности потенциалов трех стандартных отведений подчиняются соотношению $V_1 + V_3 = V_2$.

В 1924 г. Эйнтховен прибыл в США, где помимо посещения различных медицинских заведений прочитал лекцию из цикла Лекций Харви и положил начало циклу Лекций Данхема. Тогда же Эйнтховен узнал о присуждении ему Нобелевской премии с формулировкой «За открытие техники электрокардиограммы». За свою карьеру Эйнтховен написал 127 научных статей. Последняя научная работа была опубликована через год после смерти ученого, в 1928 г., и посвящалась токам действия сердца. Виллем Эйнтховен является одним из самых выдающихся ученых своего времени. Результаты исследований Виллема Эйнтховена причисляются к величайшим открытиям в кардиологической науке. В 1979 г. был основан Фонд Эйнтховена, целью которого является организация конгрессов и семинаров по кардиологии и кардиохирургии.

Подготовил Игорь Кравченко ■



Для нотаток

A series of horizontal dashed lines for taking notes.

Календар подій

23-26 травня 2015 р.,

м. Севілья, Іспанія

Європейський конгрес із серцевої недостатності

Інформація: www.escardio.org

12-15 червня 2015 р.,

м. Мілан, Італія

25-й Європейський форум з артеріальної гіпертензії

та кардіопротекції

Інформація: www.esh2015.org

23-25 вересня 2015 р.,

м. Київ

21-й Національний конгрес кардіологів України

Інформація: www.strazhesko.org.ua

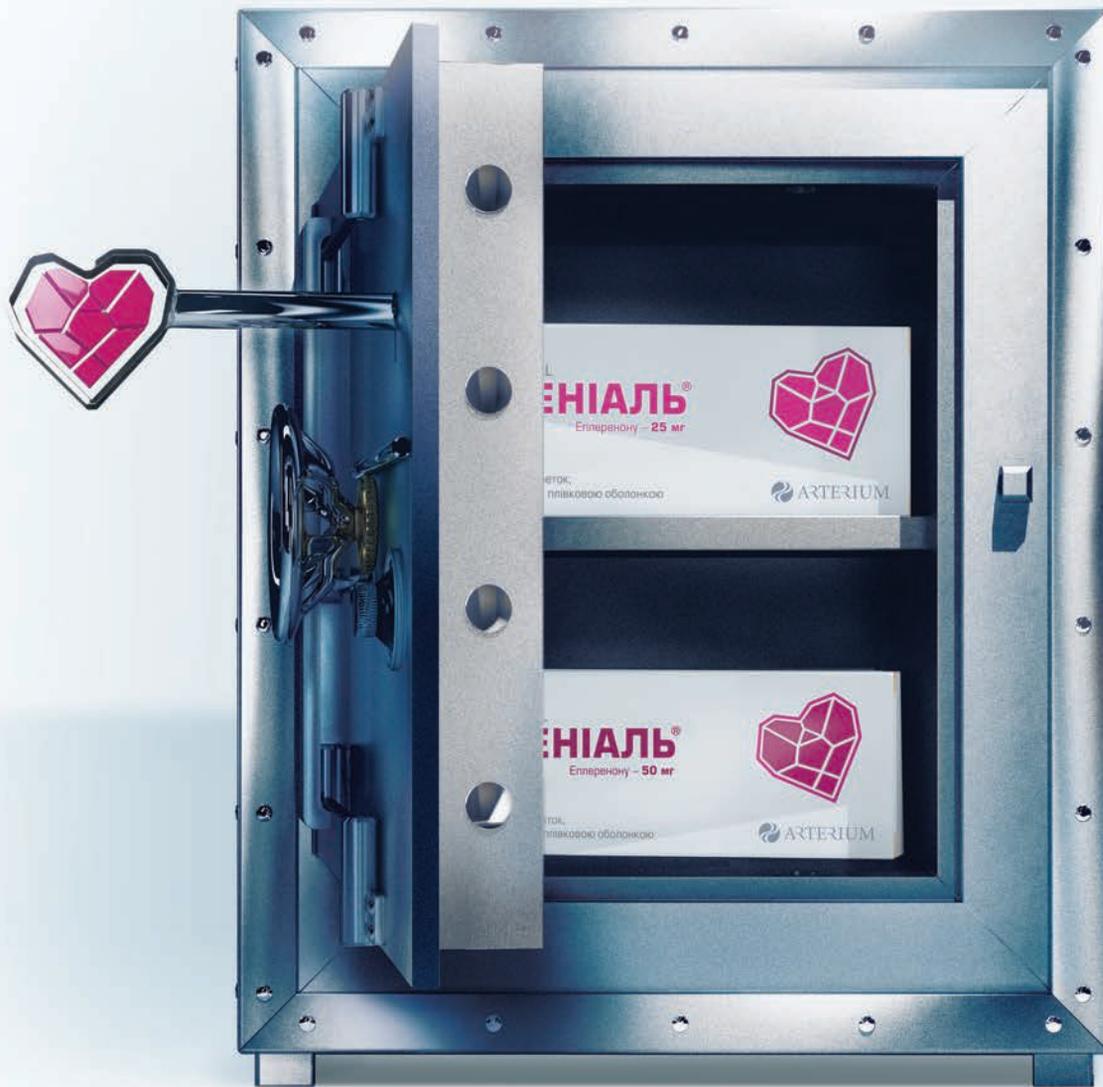
26-29 вересня 2015

м. Вашингтон

19-й щорічний форум Американського товариства

із серцевої недостатності

Інформація: www.hfsa.org



№ 014 14299 01 01 004 2015 р. до 2018.2015 р.
№ 014 14299 01 02 004 2015 р. до 2018.2015 р.



РЕНІАЛЬ® (еплеренон) селективний антагоніст рецепторів альдостерону

- достовірне зниження смертності хворих з гострим інфарктом міокарда вже на 30-й день лікування;¹
- покращення прогнозу – зниження частоти повторних інфарктів, госпіталізації з приводу серцевої недостатності;¹
- доступна вартість лікування препаратом Реніаль® порівняно з ціною оригінального препарату²

Діюча речовина: еплеренон. 1 таблетка містить еплеренону, у перерахуванні на 100 % речовину – 25 мг або 50 мг.
Фармакотерапевтична група: ізоберіаючі діуретики, Агіталанти альдостерону, Еплеренон.
Код АТХ: C03D A04.
Фармакологічні властивості: Фідавані еплеренону до стандартної схеми лікування у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (клас II–IV за класифікацією NYHA) призводить до очікуваного дозозалежного підвищення рівнів альдостерону. Аналогічно ті ж самі дані

підтверджують підвищення рівнів альдостерону та блокування рецепторів до мінералокортикоїдів. Є інформація, що еплеренон зменшує ризик летального наслідку переважно за рахунок зменшення смертності внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи. Показані в адювванні до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зменшення ризику захворюваності та смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка < 40 %) та клінічними ознаками серцевої не-

достатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда. Діюче в до- та стандартній оптимальній терапії з метою зменшення ризику захворюваності та смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка < 30 %). Побічні реакції: біль у шлунку, інфекція; гіперкаліємія; запаморочення; неритмічність; інфаркт міокарда; гіпотензія; кашель; діарея, нудота, запор; висип, веред; гіпергідроз. Нечасто: пієлопнефрит, фарингіт; еозинофілія,

гіпотиреоз; гіпокаліємія, зневодження, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія; безсоння; головний біль, гіпертезія; лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь, тахікардія; тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія; біль у шлунку, зупинка живота; біль у спині; жовтухність; гінекомастія; астенія, нездухання. Частота невідомо: ангіоневротичний набряк.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ПЗ Реніаль®.

1 Pitt B, White H, Nicolau J, Martinet G, Bouillon-Buendia M, Asselmeier M, van Veldhuisen D J, Zannad F, Kraus H, Mukherjee R, Yusuf S. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J Am Coll Cardiol Aug 4, 2005, 46: 425–31

2 Для порівняння вартості лікування препаратом Реніаль® 50 мг 130 грн/випуск ПАТ «Віалмедпрепарати» – 4,0 грн (оптимальна ціна, що вказана у прайс-листі ПАТ «Віалмедпрепарати» станом на квітень 2015 р.) для препарату Інпріт® 50 мг 130

випуск ПАТ «Віалмедпрепарати» – 1510,37 грн (роздрібна ціна за даними компанії «ФармСтандарт» станом на березень 2015 р.)

Виробник ПАТ «Віалмедпрепарати» До складу корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Віалмедпрепарати» та ПАТ «Гілія-фарма» Інформація викладена для ознайомлення з фармацевтичними підприємствами. Для використання в професійній діяльності