

# СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

HEART FAILURE & COMORBIDITIES

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Ультрасонографічна діагностика легеневого застою

Ксипамід при рефрактерному набряковому синдромі:  
результати дослідження OKSAMIT

Реваскуляризація міокарда в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛЖ:  
результати метааналізу

Клінічний випадок: перипарціальна кардіоміопатія



№ 3 ♦ Грудень 2017

Український науково-практичний журнал  
для лікарів з проблем СН

# КЛЕКСАН® еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями<sup>1</sup>
- Наявність мультидозового флакона<sup>2</sup>
- Шприц-доза з захисною системою голки<sup>3</sup>



## Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>

**Коротка інформація про препарат:** Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, PC UA/10143/01/01, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, К090 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Група гепарини. **Код АТС B01A B05.** **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромботичним ризиком; профілактика тромбозу венозної системи в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постійному режимі у зв'язку з гострим неінфекційним захворюванням: серйозною недостатністю (II або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням за наявності причини для одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл. Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з аспіриліновими препаратами; лікування гострого інфаркту міокарда з піднятим/підіймаючим сегментом ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної інтвензії, а також без неї. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ТТТ) типу II, що була підтверджена інфрацілюванням гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовувати у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кофрета, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомна та оборотна підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, тимчасове підвищення рівня трансаміназ, гіперкаліємія. **Категорія вагітності:** Категорія B. За рецептом.

<sup>1</sup> Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для свідомості ліхорами здоров'я. Перед використанням препарату, обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

<sup>2</sup> Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170.

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014.

<sup>4</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, PC UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAJIA. ENO 16 07 03 17.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua



# СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ  
HEART FAILURE & COMORBIDITIES

**Головний редактор**

Л.Г. Воронков

**Редакційна рада**

**К.М. Амосова** (Київ)

**Є.С. Атрощенко** (Мінськ, Білорусь)

**В.А. Візир** (Запоріжжя)

**В.І. Денисюк** (Вінниця)

**О.Й. Жарінов** (Київ)

**В.М. Жебель** (Вінниця)

**В.М. Коваленко** (Київ)

**О.В. Коркушко** (Київ)

**О.М. Пархоменко** (Київ)

**К.В. Руденко** (Київ)

**Б.М. Тодуров** (Київ)

**В.Й. Целуйко** (Харків)

**СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ**  
**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

*Український науково-практичний журнал для лікарів із проблем СН*

**Видавець**

ТОВ «Тематичний проект  
«Здоров'я України 21 сторіччя»

Свідоцтво про реєстрацію серія КВ  
№ 22573-12473ПР від 28.02.2017 року

Свідоцтво на знак для товарів і послуг  
№ 215091 від 10.08.2016 року

**Генеральний директор**

Ігор Іванченко

**Шеф-редактор**

Наталія Очеретяна

**Адреса редакції**

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

**Адреса видавництва**

ТОВ «ПРІНТІНГ ІНДАСТРІ»  
вул. Короленківська, 4

Підписано до друку 28.12.17  
Замовлення №

Наклад 5000 примірників  
Передплатний індекс 49291

Зі статтями, опублікованими в журналі, можна ознайомитися на Інтернет-сайті [www.health-ua.com](http://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.*

<b>ЗВЕРНЕННЯ ДО ЧИТАЧІВ</b>	<b>5</b>
<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ</b>	
Динамика и прогностическая значимость легочного застоя, определяемого сонографически, при острой и хронической сердечной недостаточности: систематический обзор <i>E. Platz, A.A. Merz, P.S. Jhund</i>	<b>6</b>
<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ</b>	
Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью <i>А.Е. Березин</i>	<b>12</b>
Комбінування тіазидоподібного діуретика з петльовим при рефрактерному набряковому синдромі: результати пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування КСипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності) <i>Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач – від імені колективу дослідників</i>	<b>26</b>
Выживание пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при применении инвазивных и консервативных стратегий лечения: результаты метаанализа	<b>32</b>
<b>ОРИГІНАЛЬНІ РОБОТИ</b>	
Гормональний гомеостаз та його взаємозв'язок із морфофункціональним станом серцево-судинної системи у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду <i>Л.М. Єна, В.О. Ярош, В.О. Артеменко, Г.М. Христофорова</i>	<b>42</b>
Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности <i>С.А. Мацкевич, К.С. Атрощенко, М.И. Бельская</i>	<b>47</b>
<b>ОГЛЯД</b>	
Необходимость применения триметазидина в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности: обзор зарубежной литературы	<b>52</b>
<b>ПОДІЇ</b>	
XVIII Національний конгрес кардіологів України: у фокусі – проблеми серцевої недостатності	<b>56</b>
Нове у веденні серцевої недостатності за матеріалами світових конгресів	<b>60</b>
Новости ежегодного саммита Европейской ассоциации по сердечной недостаточности	<b>66</b>
<b>ЛЕКЦІЯ</b>	
Органические нитраты как интегральная часть оптимальной консервативной терапии стабильной ишемической болезни сердца <i>К.А. Бобрышев</i>	<b>68</b>
<b>НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ</b>	<b>74</b>
<b>КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК</b>	
Перипартальная кардиомиопатия: имеем ли мы ответы на все вопросы? <i>М.Н. Долженко, Л.М. Грубьяк</i>	<b>78</b>
<b>КОМОРБІДНІ СТАНИ</b>	
Заболевания печени и печеночная дисфункция у больных с сердечной недостаточностью <i>С.М. Ткач</i>	<b>90</b>
Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: как подобрать оптимальную терапию? <i>К.А. Бобрышев, Л.Г. Воронков</i>	<b>98</b>
<b>КАЛЕНДАР ПОДІЙ</b>	<b>25</b>



## Вельмишановні колеги!

2017 рік, що минув, при всіх складностях нашого з вами буття все ж має залишити по собі добру пам'ять. Якщо про наші професійні справи, то цього року ми, як звичайно, лікували наших пацієнтів, удосконалювали свою професійну майстерність, активно спілкувалися з колегами, брали участь у цікавих професійних заходах, читали фахові видання. Сподіваюся, що ознайомлення з матеріалами нашого видання не становило винятку.

У цьому, новорічному номері нашого журналу ви знайдете цікаві матеріали із сучасної клінічної оцінки пацієнта із серцевою недостатністю (в розділі «Актуальні питання діагностики»), з проблем фармакологічного та кардіохірургічного лікування таких пацієнтів. Ми ознайомимо вас із тими найцікавішими аспектами серцевої недостатності як клінічної проблеми, що прозвучали на відповідних міжнародних форумах поточного року та на Національному конгресі кардіологів України. Як звичайно, повноцінно репрезентована рубрика «Коморбідні стани»; цього разу в ній розглядаються проблеми печінкової та ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності та питання антиангінальної терапії. Нарешті, «десертом» для високопрофесійного фахівця є цікавий у діагностичному плані клінічний випадок.

У Новому році хочу щиро подякувати всім співробітникам нашого видання – за сумлінну, самовіддану працю, нашим авторам – за прихильне ставлення до журналу й творче натхнення та всім вам, шановні колеги, – за інтерес до нашого видання, який є запорукою його існування та подальшого розвитку.

Із повагою та побажанням усіх гараздів у Новому 2018 році,

**Леонід Воронков,**  
головний редактор журналу  
«Серцева недостатність та коморбідні стани»

# Динамика и прогностическая значимость легочного застоя, определяемого сонографически, при острой и хронической сердечной недостаточности: систематический обзор

*E. Platz, A.A. Merz, P.S. Jhund et al.  
Eur. J. Heart Fail. 2017; 19: 1154-1163*

## Введение

При сердечной недостаточности (СН) часто возникает легочный застой, который ухудшает кровообращение в малом кругу и усугубляет течение болезни (V. Melenovsky et al., 2015). Патогенетические механизмы легочного застоя полностью не изучены. Однако известно, что он повышает риск смерти и госпитализации при острой и хронической СН (ХСН) (V. Melenovsky et al., 2015; J. Cleland et al., 2014). Кроме того, легочный застой вызывает одышку, которая ограничивает активность больных и побуждает их обращаться за медицинской помощью. Следовательно, коррекция застоя в легких – важная часть комплексной терапии СН.

Ранее легочный застой диагностировали с помощью физических методов и рентгенографии органов грудной клетки. Сейчас для этого также используют такой чувствительный полуколичественный метод, как сонография легких – СГЛ (E. Pivetta et al., 2015; J. Martindale et al., 2016; M. Al Deeb et al., 2014). СГЛ визуализирует линии В – гиперэхогенные образования, вертикально идущие от плевральной поверхности легких. Количество линий В в разных зонах грудной клетки можно подсчитать (G. Volpicelli et al., 2012).

Эффективность терапии острой СН (ОСН) и ХСН оценивают при повторном обследовании больных. Учитывают динамику жалоб, диуреза, массы тела и аускультативных данных. Критерии эти неспецифичны, поэтому терапия может оказаться опасной.

Так, избыточное лечение вызывает ортостатические обмороки и ухудшает функцию почек, а недостаточная терапия полностью не устраняет застой и ведет к повторной госпитализации (J. Butler et al., 2016; A. Lala et al., 2015). Чтобы выяснить, какие цели должна преследовать коррекция легочного застоя, необходимо количественно оценить эффекты лечения и факторы, определяющие прогноз (M. Hlatky et al., 2009).

Цель систематического обзора заключалась в том, чтобы описать динамику сонографической картины легких, а также изучить возможность оценивания прогноза ОСН и ХСН по количеству линий В. Проверили две гипотезы: 1) терапия СН изменяет количество линий В; 2) чем больше линий В выявила СГЛ, тем выше риск неблагоприятного исхода СН.

## Методы исследования

Поиск полнотекстовых англоязычных статей проводили в электронных базах данных PubMed, EMBASE и Web of Science. Исследования анализировали, если в них: 1) был подтвержден диагноз ОСН или ХСН у взрослых пациентов; 2) количество обследованных составляло  $\geq 25$  человек; 3) линии В определяли с помощью СГЛ; 4) оценивали прогностическую значимость линий В или динамику их числа на фоне лечения.

Найдено 13 исследований, которые удовлетворяли всем критериям. В отобранных работах изучались: 1) изменение количества линий В на фоне терапии

СН (n=5); 2) динамика числа линий В под влиянием иных видов лечения СН (n=1); 3) прогностическая значимость линий В при острой одышке (n=2) или ОСН (n=3); 4) прогностическая значимость линий В при ХСН (n=2).

**Результаты**

**Мониторинг количественной динамики линий В**

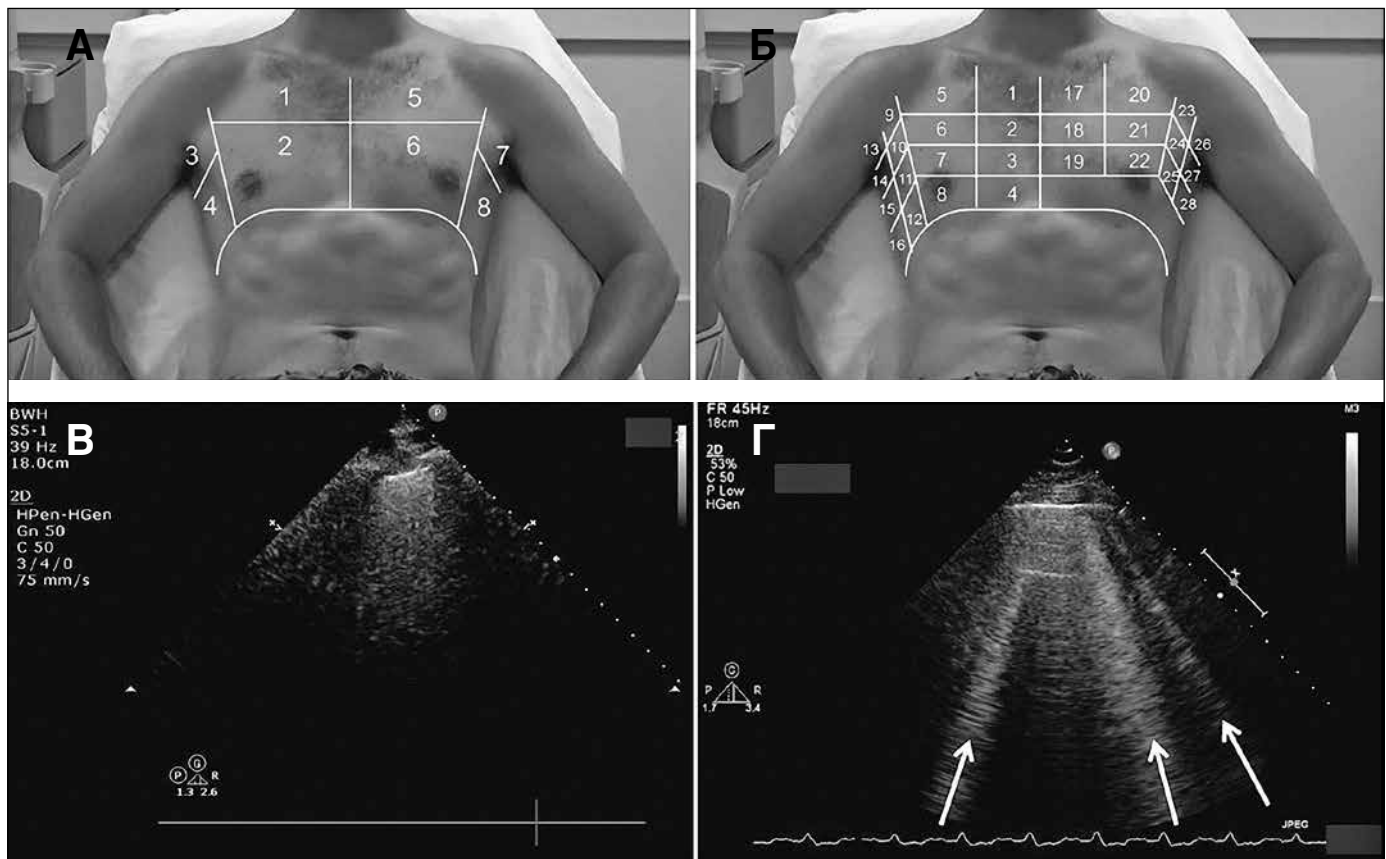
*Больные, медицинские учреждения, характер вмешательства*

Найдено шесть исследований, которые проводились в отделениях неотложной помощи (ОНП) либо среди пациентов, госпитализированных из-за одышки или ОСН (n=25-152) (S. Frasure et al., 2015; G. Volpicelli et al., 2008; N. Vitturi et al., 2011; L. Gargani et al., 2015; C. Facchini et al., 2016; F. Cortellaro et al., 2016). В одной работе (S. Frasure et al., 2015) у больных, находящихся в ОНП с первичным диагнозом СН, изучали, какое влияние оказывает смена позиции (сидя – стоя). В других работах у госпитализированных пациентов с ОСН

оценивали эффекты лечения. Однако только в двух исследованиях (C. Facchini et al., 2016; F. Cortellaro et al., 2016) был указан тип терапии. О том, была ли она стандартизирована, не упомянуто ни в одной работе. Из некоторых, но не из всех исследований исключались больные с сопутствующей патологией, которая сама по себе, независимо от кардиогенного застоя в легких, может формировать линии В. К такой патологии относили легочный фиброз и терминальную стадию болезни почек, требующую гемодиализа (G. Volpicelli et al., 2012).

*Сонографическое оборудование, протоколы визуализации, анализ*

СГЛ выполняли стационарными или карманными ультразвуковыми аппаратами с конвексионными или фазированными датчиками. Сканировали от 4 (СГЛ-4) до 28 (СГЛ-28) зон грудной клетки (рис. 1). Определяли общее число линий В или подсчитывали сумму баллов, которые получали за каждую «положительную» зону грудной клетки (G. Volpicelli et al.,



**Рис. 1. Примеры протоколов СГЛ и получаемых с ее помощью изображений у больных СН:**

- А** – СГЛ-8:  $\geq 3$  линий В указывает на примерно 4-кратное повышение риска смерти или госпитализации из-за обострения СН через 6 мес;
- Б** – СГЛ-28:  $\geq 15$  линий В при выписке больных с ОСН из стационара указывает на  $>5$ -кратное повышение риска смерти или госпитализации из-за обострения СН;
- В** – сонографическая картина легких без линий В;
- Г** – сонографическая картина легких с несколькими линиями В

2012; E. Platz et al., 2015; E. Picano, P. Pellikka, 2016). Зона считалась «положительной», если в ней находили заранее заданное количество линий В. Чтобы установить, как лечение влияет на легочный застой, линии В подсчитывали повторно, минимум через 3 ч от начала терапии. В трех исследованиях (L. Gargani et al., 2015; C. Facchini et al., 2016; F. Cortellaro et al., 2016) вместе с СГЛ проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), в одном – у больных исключали плевральный выпот (L. Gargani et al., 2015). В четырех работах (S. Frasure et al., 2015; G. Volpicelli et al., 2008; N. Vitturi et al., 2011; F. Cortellaro et al., 2016) число линий В определяли исследователи, у которых не было доступа ко всем или к части клинических данных. В других работах протокол «ослепления» описан не был.

#### *Временные интервалы и количественная динамика линий В*

Временные интервалы колебались от нескольких минут до нескольких дней от момента поступления больного в стационар. В одном исследовании временной интервал указан не был (L. Gargani, 2015). Все исследования показали, что лечение меняет количество линий В или сумму подсчитанных баллов. Две работы включали пациентов с ОСН и использовали СГЛ-28. Оказалось, что через 24 ч от начала терапии линий В становится меньше на 22 (с  $53,4 \pm 17,2$  до  $31,7 \pm 13,5$ ;  $p < 0,01$ ), а к моменту выписки – на 28 (с  $48,8 \pm 48$  до  $20 \pm 23$ ;  $p < 0,0001$ ) (L. Gargani et al., 2015; C. Facchini et al., 2016). В двух других работах применяли СГЛ-11. С ее помощью выявили статистически значимое уменьшение числа «положительных» зон как через 3 ч от начала лечения, так и к моменту выписки (G. Volpicelli et al., 2008; F. Cortellaro et al., 2016). Об «ослеплении» специалистов, трактовавших результаты СГЛ, сообщили только S. Frasure и соавт. (2015).

#### **Прогностическая значимость СГЛ при СН**

##### *Больные и медицинские учреждения*

Найдено семь исследований, посвященных прогностической значимости СГЛ (M. Gustafsson et al., 2015; S. Coiro et al., 2015; E. Platz et al., 2016; L. Gargani et al., 2015; F. Frassi et al., 2007; X. Wang et al., 2014; C. Cogliati et al., 2016). Из них два включали пациентов, поступивших в стационар с острой одышкой ( $n=66$  – F. Frassi et al., 2007;  $n=290$  – X. Wang et al., 2014), три – больных, госпитализированных из-за ОСН (от  $n=66$  до  $n=149$ ) (S. Coiro et al., 2015; L. Gargani et al., 2015; C. Cogliati et al.,

2016), и еще два – амбулаторных пациентов с ХСН ( $n=104$  – M. Gustafsson et al., 2015;  $n=195$  – E. Platz et al., 2016). В большинство исследований входили больные СН, имевшие сниженную или сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако ни в одном случае стратификация по величине ФВ ЛЖ не проводилась. В четырех работах из исследования исключали пациентов с сопутствующей патологией, которая могла повлиять на количество линий В (S. Coiro et al., 2015; E. Platz et al., 2016; L. Gargani et al., 2015; C. Cogliati et al., 2016).

##### *Сонографическое оборудование, протоколы визуализации, анализ*

В отличие от больных с острой одышкой и ОСН пациентов с ХСН обследовали с помощью карманных ультразвуковых аппаратов (M. Gustafsson et al., 2015; E. Platz et al., 2016). Протоколы визуализации были такими же, как при оценке динамики линий В. Изучали от 5 до 28 зон грудной клетки, определяя или общее количество линий В, или сумму баллов за «положительные» зоны. В одном исследовании у пациентов с ХСН изучались задние зоны легких (M. Gustafsson et al., 2015). В четырех работах специалисты, которые оценивали линии В, не имели доступа к клиническим данным (E. Platz et al., 2016; L. Gargani et al., 2015; F. Frassi et al., 2007; C. Cogliati et al., 2016). Однако только в двух из них (E. Platz et al., 2016; L. Gargani et al., 2015) было указано, как именно проводился анализ – в реальном времени или по записи обследования. Во всех работах, включавших больных с острой одышкой и ОСН, проводили ЭхоКГ, а в двух случаях также выполняли поиск плеврального выпота (L. Gargani et al., 2015; C. Cogliati et al., 2016). Ни в одном исследовании, включавшем пациентов с ХСН, не указывалось, была ли проведена ЭхоКГ. M. Gustafsson и соавт. (2015) отметили, что они искали у больных плевральный выпот.

##### *Исходы и метаанализ*

В одной публикации, посвященной пациентам с острой одышкой, приведена летальность в блоке интенсивной терапии (E. Platz et al., 2016). Во всех прочих исследованиях, которые выполняли у больных с острой одышкой, ОСН и ХСН, представляли комбинированный исход, включавший обострение СН / госпитализацию из-за обострения СН + смерть от любой / сердечно-сосудистой причины. Повторное обследование выполнялось в промежутке



от 3 до 18 мес. Исход верифицировали различными методами. В исследованиях острой одышки, ОСН и ХСН средний возраст больных или его медиана колебались от 50 лет до 81 года. Медиана ФВ ЛЖ была равна 37-48%. За период наблюдения частота госпитализаций из-за обострения СН составила 6,9-25,0%, а общая смертность – 4,0-16,7%.

Метаанализ выполняли для тех исследований ОСН и ХСН, в которых были указаны комбинированные исходы – обострение СН / госпитализация из-за обострения СН + смерть. Для 308 больных, выписанных из стационара, куда они поступали из-за ОСН, объединенный относительный риск (ОР) смерти и повторной госпитализации из-за обострения СН через 3-5 мес был равен 5,5 (95% доверительный интервал, ДИ 2,24-13,80;  $p < 0,001$ ). Следовательно, если по данным СГЛ-28 обнаружено  $\geq 15$  линий В, пациент относится к группе риска неблагоприятного исхода (рис. 2). Объединенный ОР нужно интерпретировать в контексте анализа гетерогенности, который сопоставлял исходы в трех исследованиях ( $I^2=40,3\%$ ;  $p=0,187$ ). Для 289 больных с ХСН ОР смерти и повторной госпитализации из-за обострения СН через 6

мес составил 3,41 (95% ДИ 2,02-5,75;  $p < 0,001$ ). Таким образом, если СГЛ-5/СГЛ-8 выявляет  $\geq 15$  линий В, пациент входит в группу риска неблагоприятного исхода (рис. 2).

*Вклад СГЛ в повышение точности прогноза*

Вклад СГЛ в повышение точности прогноза оценивали в двух исследованиях (S. Coiro et al., 2015; E. Platz et al., 2016). Одно из них включало 60 больных ОСН (S. Coiro et al., 2015). Прогнозировали повторную госпитализацию из-за обострения СН или смерть от любой причины через 3 мес от момента выписки из стационара. В качестве дополнительной прогностической информации использовали число линий В  $\geq 30$  (СГЛ-28) при выписке. Оказалось, что если эту информацию добавляют к функциональному классу (ФК) СН по NYHA и логарифму исходного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), то прогноз становится точнее (интегральное дискриминантное улучшение, IDI 15%;  $p=0,02$  и длительное суммарное повторно классифицируемое улучшение, NRI 65%;  $p=0,03$ ). В подгруппе, включавшей 51 больного, добавление логарифма уровня BNP

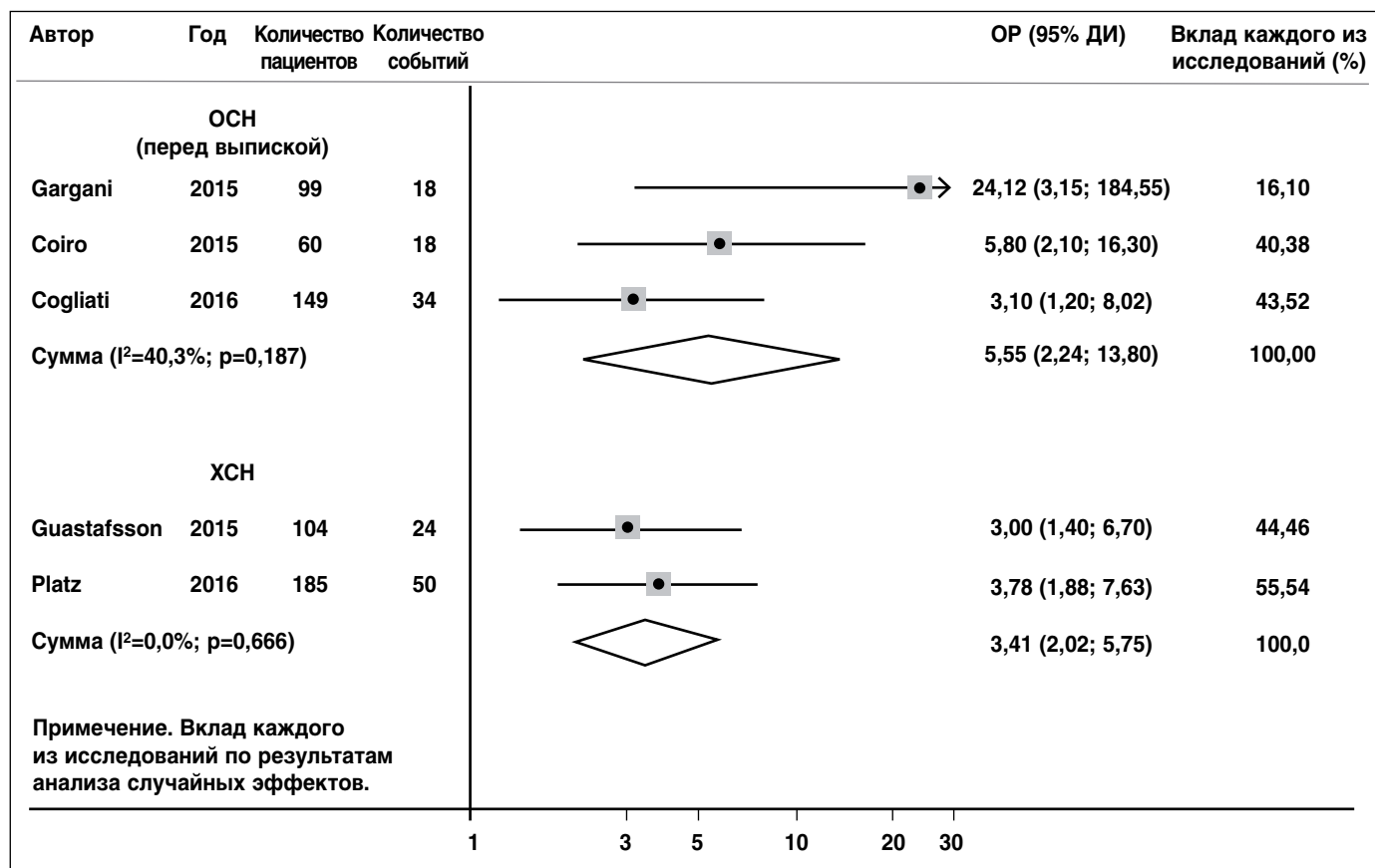


Рис. 2. Некорректированный ОР смерти или госпитализации из-за обострения СН при оценке количества линий В на момент выписки из стационара больных с ОСН и ХСН (n=597). Точками разделения служит число линий В  $\geq 15$  (СГЛ-28 перед выпиской у пациентов с ОСН) и  $\geq 3$  (СГЛ-5/СГЛ-8 у амбулаторных больных с ХСН). Ось абсцисс представляет собой логарифмическую шкалу

не повышало точности прогноза по сравнению с его оценкой на основании только ФК СН. Напротив, число линий В ( $\geq 30$ ) при выписке точность прогноза, возможно, увеличивает (IDI 17%;  $p=0,09$  и длительное NRI 66%;  $p=0,07$ ). Такие же результаты получены в исследовании, включавшем 185 амбулаторных пациентов с ХСН (II-IV ФК). Так, сопоставляли вклад в повышение точности прогноза смерти от любой причины или повторной госпитализации из-за обострения СН через 6 мес для СГЛ-8 ( $\geq 3$  линий В) и аускультации: IDI 6,4% (95% ДИ 1,0-14,4) и 0,194 по изменению площади под кривой –  $\Delta AUC$  (95% ДИ 0,147-0,315;  $p=0,001$ ) (E. Platz et al., 2016). Вклад в повышение точности прогноза первичного исхода для СГЛ, которую сравнивали со шкалой застоя, составил по IDI 6,6% (95% ДИ 1,9-15,1), а по  $\Delta AUC$  0,136 (95% ДИ 0,082-0,228;  $p=0,002$ ).

### Обсуждение

Систематический обзор клинических исследований, в которых взрослым пациентам с СН проводили СГЛ, выявил два важных факта. Во-первых, у больных, госпитализированных с диагнозом ОСН, количество линий В снижается уже через 3 ч от начала терапии. Кроме того, их число меняется спустя несколько минут после того, как обследованный переходит из положения сидя в положение лежа. Во-вторых, если у пациента с ОСН при выписке проводят СГЛ-28 и находят  $\geq 15$  линий В, это указывает на 5-кратное увеличение риска смерти или повторной госпитализации из-за обострения СН. То же справедливо и для амбулаторных больных с ХСН:  $\geq 3$  линий В, найденных с помощью СГЛ-5/СГЛ-8, говорит о примерно 4-кратном возрастании риска смерти или госпитализации из-за обострения СН через 6 мес. Однако исследования, в которых изучали больных ОСН, были гетерогенны, а размер общей выборки достаточно мал. Как следствие, результаты генерировались той гипотезой, которую систематический обзор был призван проверить.

### Можно ли использовать СГЛ для мониторинга легочного застоя?

Как традиционные, так и новые подходы к лечению должны обладать доказанной эффективностью. Врачам и организаторам клинических испытаний следует понимать, насколько адекватна коррекция периферического и легочного застоя (J. Butler et al., 2017; A. Ambrosy et al., 2013). Для этого требуются количественные методы, способные определить, нуждается ли пациент в смене терапии и можно ли

его выписывать без риска декомпенсации СН или смерти. Мы включили в анализ небольшое число клинических испытаний. Тем не менее систематический обзор смог показать, что с помощью СГЛ удастся отследить динамику легочного застоя на фоне лечения. Конечно, в клинических испытаниях протоколы СГЛ и оценка легочного застоя были разными, а стандартизированная терапия отсутствовала. Поэтому сопоставлять результаты этих исследований было трудно. Следовательно, относиться к выводам обзора нужно с известной осторожностью. Более того, у специалистов, которые интерпретировали результаты СГЛ, часто был доступ к клиническим данным, что могло привести к систематической ошибке.

У больных, госпитализированных из-за обострения ОСН, СГЛ-11 позволяет оценить, как меняется число «положительных» зон благодаря лечению, длящемуся от 3 ч до 4,2 суток. Правда, эти данные должны быть проверены в более крупных и лучше организованных испытаниях. Как показало одно исследование ОСН, при повторной СГЛ пациента следует укладывать в одну и ту же позицию. Это исключает динамику, обусловленную не терапией, а положением тела больного. A. Lala и соавт. (2015) подтверждают такую рекомендацию. Они установили, что импеданс легких зависит от положения, которое занимает пациент. По данным небольшого исследования ( $n=25$ ), при СН со сниженной ФВ ЛЖ среднее количество линий В исходно равно  $53,4 \pm 17,2$ . Это слегка превышает аналогичный показатель ( $48 \pm 48$ ) в смешанной когорте больных (сниженная + сохраненная ФВ ЛЖ), у которых использовали СГЛ-28. Повторная визуализация выполнялась через разные промежутки времени. Тем не менее оба исследования выявили, что терапия СН статистически значимо уменьшает число линий В. Остается неясным, зависят ли частота встречаемости линий В и доля пациентов, у которых лечение изменяет их количество, от ФВ ЛЖ.

### Можно ли с помощью СГЛ определить прогноз СН?

Ряд недавних клинических испытаний включал пациентов с ОСН, имевших сниженную или сохраненную ФВ ЛЖ. Оказалось, что общая смертность колеблется от 12% за 90 дней до 11-21% за 180 дней наблюдения (E. Platz et al., 2015). В двух исследованиях ОСН, включенных в анализ, общая смертность была ниже – 4,0 и 7,4% (L. Gargani et al., 2015; C. Facchini et al., 2016). При этом время наблюдения за пациентами и их возраст соответствовали времени

и возрасту больных из клинических испытаний. Объяснить это можно тем, что в клинических испытаниях среднее значение ФВ ЛЖ было меньше, чем по данным L. Gargani и соавт. (2015) и С. Facchini и соавт. (2016). Исследования, включенные в обзор, демонстрировали значительный разброс частоты госпитализаций из-за обострения СН. За исключением одной работы (S. Coiro et al., 2015) этот показатель оказался ниже, чем в недавних клинических испытаниях у пациентов с ОСН (6% за 30 дней), регистрах и национальных базах данных по ОСН (24-31% за 30-90 дней) (M. Gheorghide et al., 2006; K. Joynt et al., 2011; С. O'Connor et al., 2011). В работе L. Gargani и соавт. (2015) частота всех неблагоприятных исходов, особенно повторной госпитализации из-за обострения СН, была меньше. Это привело к гетерогенности результатов метаанализа. В двух исследованиях, в которых выполняли СГЛ у пациентов с ХСН (M. Gustafsson et al., 2015; E. Platz et al., 2016), частота неблагоприятных исходов за 6 мес превышала аналогичные показатели недавних клинических испытаний у больных с ХСН и сниженной либо сохраненной ФВ ЛЖ (M. Pfeffer et al., 2003). Как бы то ни было, наш анализ показал, что у больных с ОСН и ХСН большое количество линий В – маркер высокого риска смерти и госпитализации. Похоже, СГЛ-5/СГЛ-8 по прогностической информативности не уступают визуализации большего числа зон, например СГЛ-28. Крайне важно выяснить, действительно ли допустимо сканировать меньшее количество зон грудной клетки. Если это так, время обследования сократится и СГЛ получит более широкое распространение. Наконец, в будущих исследованиях специалистам следует использовать стандартизированные методики СГЛ, и у них не должно быть доступа к клинической информации о больном. Это позволит сравнивать результаты разных исследований и будет способствовать выбору количественных критериев прогноза.

#### Что еще остается неизвестным?

На многие вопросы в текущей литературе ответов пока нет. Так, неизвестно, на сколько должно снижаться количество линий В при стандартном лечении ОСН. Должно ли число линий В перед выпиской у пациентов с ОСН быть таким же низким, как у амбулаторных больных с ХСН? В последующих работах очень важно стандартизировать методику СГЛ (например, число обследуемых зон), вне зависимости от того, как именно будут представлены результаты – в виде непрерывных или категориальных значений. Благодаря этому легче станет сравнивать результаты, полученные в разных работах. Также до сих пор не удалось выяснить, какова распространенность линий В при ОСН и ХСН с разной (сниженной и сохраненной) ФВ ЛЖ. Зависит ли от ФВ ЛЖ влияние терапии на результаты СГЛ? Каковы количественные критерии прогноза при разной ФВ ЛЖ?

В любом случае значимость СГЛ для наблюдения за пациентами с СН и определения их прогноза постоянно растет и не зависит от других маркеров риска и маркеров легочного застоя.

#### Выводы

Лечение ОСН снижает число линий В, которые определяют с помощью СГЛ. При ОСН и ХСН большое количество линий В указывает на высокий риск смерти либо госпитализации из-за обострения СН. Следовательно, СГЛ является ценным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать динамику застоя в легких на фоне лечения. Кроме того, если при выписке из стационара у пациента с ОСН или у амбулаторного больного с ХСН СГЛ находит остаточные явления легочного застоя, это говорит о высоком риске декомпенсации.

*Сокращенный перевод с англ. Глеба Данина ■*

# Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью

**А.Е. Березин**

*Запорожский государственный медицинский университет*

Сердечная недостаточность (СН) остается основной причиной преждевременной смерти и низкого качества жизни у пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями. Современные клинические рекомендации по профилактике и лечению острой и хронической СН определяют биологические маркеры как довольно мощный инструмент для диагностики, стратификации риска и прогнозирования клинических исходов. Для этой цели наиболее часто используются натрийуретические пептиды (НУП), галектин-3, высокочувствительные сердечные тропонины и растворимый супрессор рецептора туморогенности-2 (sST2). Тем не менее неясно, способны ли эти биомаркеры эквивалентно предсказать риск кардиоваскулярной смерти и связанных с СН исходов у пациентов с острой и хронической СН независимо от фенотипов последней.

СН – одна из важнейших причин преждевременной смерти у пациентов с верифицированным кардиоваскулярным заболеванием [1]. Распространенность СН проявляет устойчивую тенденцию к росту во всем мире, несмотря на очевидный прогресс в области профилактики и лечения кардиоваскулярного заболевания на протяжении двух последних десятилетий. Кроме того, формирование хронической СН характеризуется высоким уровнем ургентной госпитализации, сопряженной с серьезными финансовыми затратами для системы здравоохранения. Современные клинические рекомендации различных медицинских ассоциаций высокого уровня репутации придают большое значение совершенствованию методов ранней диагностики, профилактики и индивидуализированному лечению СН [2]. Предполагается, что биологические маркеры, отражающие различные патофизиологические стадии СН, сохраняют свое значение как мощный неинвазивный инструмент диагностики острой и хронической СН, стратификации пациентов

в группы высокого риска возникновения и прогрессирования различных фенотипов СН, а также в качестве предиктора эффективности лечения [3, 4]. В настоящем обзоре рассматриваются место и роль различных подходов к диагностике, стратификации риска и индивидуализированной терапии пациентов с СН, основанных на измерении концентраций биомаркеров.

## Традиционные биологические маркеры СН

К настоящему времени действующие клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, 2016) [1] и объединенные рекомендации (2017) Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA), Американского общества по сердечной недостаточности (HFSA) [5] предполагают возможность использования в рутинной клинической практике весьма ограниченного круга биологических маркеров, благоприятно зарекомендовавших себя при проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с документированной СН или высоким риском ее манифестации (табл. 1). Фактически существуют доказательства улучшения уровня первичной диагностики острой / остро декомпенсированной или хронической СН, повышения точности стратификации риска возникновения и/или прогрессирования миокардиальной дисфункции / хронической СН и улучшения клинических исходов в результате так называемой таргетной терапии СН независимо от ее этиологии, клинической формы или фенотипа (СН со сниженной / сохраненной / средней фракцией выброса – ФВ) при применении биомаркеров биомеханического стресса (НУП), миокардиального фиброза (галектин-3, sST2) и миокардиального повреждения (высокочувствительные миокардиальные тропонины Т/І) [5-7].

Таблица 1. Современные рекомендации по использованию биомаркеров для диагностики и лечения острой и хронической СН			
Цель применения	Группы пациентов	Класс рекомендации	Уровень доказательств
<b>НУП (МНУП, NT-proМНУП или MR-proПНУП)</b>			
Подтверждение диагноза СН	Пациенты с прогрессирующим диспноэ и подозрением на острую, остро декомпенсированную или хроническую СН	I	A
	Пациенты с внезапно возникшей одышкой и подозрением на острую, остро декомпенсированную или хроническую СН, когда этиология диспноэ не ясна	I	A
	Пациенты с подозрением на острую / остро декомпенсированную СН	IIb	C
Исключение диагноза СН	Амбулаторные пациенты с неподтвержденным диагнозом СН	I	A
Прогноз эволюции СН	Амбулаторные / госпитализированные пациенты с установленным диагнозом СН	I	A
	Госпитализированные пациенты с остро декомпенсированной СН	I	A
	Пациенты с СН перед выпиской из стационара	IIa	B
Оценка риска возникновения миокардиальной дисфункции	Пациенты высокого риска манифестации СН	IIa	B
Таргетная терапия под контролем биомаркера	Амбулаторные пациенты с хронической СН в эволюционном состоянии	IIa	B
<b>Биомаркеры миокардиального повреждения (высокочувствительные миокардиальные тропонины T/I)</b>			
Стратификация риска	Пациенты с верифицированной острой или хронической СН	I	A
	Пациенты с остро декомпенсированной СН	I	A
<b>Биомаркеры миокардиального фиброза (галектин-3)</b>			
Стратификация риска	Амбулаторные пациенты с хронической СН	IIb	B
	Госпитализированные пациенты с острой / хронической СН	IIb	A
	Пациенты с СН перед выпиской из стационара	IIa	B
<b>sST2</b>			
Прогнозирование СН	Амбулаторные и госпитализированные пациенты с СН	I	A
	Пациенты с остро декомпенсированной СН	I	A
	Пациенты с СН перед выпиской из стационара	IIa	B
Примечания. НУП – натрийуретический пептид; МНУП – мозговой НУП; NT-proМНУП – N-терминальный фрагмент МНУП; MR-proПНУП – среднерегионарный предшественник предсердного НУП.			

Тем не менее наибольший объем доказательств собран именно для уточнения диагноза острой СН, а также прогнозирования манифестации и прогрессирования хронической СН. Кроме того, большинство биологических маркеров, включая НУП, галектин-3 и sST2, оказались достаточно надежным инструментом в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов (в том числе смертельного) у пациентов с документированной хронической СН на различных этапах оказания медицинской помощи – как амбулаторном, так и стационарном [8]. В то же время опыт использования

биомаркеров при остро декомпенсированной хронической СН не так высок, а их дополнительная предикторная ценность требует детального уточнения.

#### Натрийуретические пептиды

Большинство представителей семейства НУП (ПНУП, мозговой ПНУП и их неактивные предшественники: пропептиды NT-pro ПНУП, NT-proМНУП, NT-среднерегионарный ПНУП), за исключением С-типа НУП (СНУП), являются биологическими маркерами биомеханического стресса. Они активно

Таблица 2. Физиологические характеристики наиболее важных представителей семейства НУП

Физиологические характеристики	ПНУП	МНУП
Локализация сайта преимущественного синтеза	Предсердия	Предсердия и желудочки
Базальный уровень секреции	Умеренный	Низкий
Темп транскрипции после индукции	Низкий	Высокий
Уровень продукции при СН	Умеренный	Очень высокий

высвобождаются кардиомиоцитами в ответ на «перегрузку» объемом, миокардиальное повреждение, а также в результате воздействия ряда других факторов: ишемия/реперфузия/некроз, метаболическое токсическое повреждение, мембранная нестабильность, воспаление, облучение [9]. Несмотря на то что активная секреция ПНУП и МНУП осуществляется под воздействием одних и те же стимулов, активное высвобождение ПНУП из секреторных гранул кардиомиоцитов опосредуется в основном механическими (дилатация и гипертрофия предсердий и желудочков, повышение конечно-диастолического давления в желудочках сердца, легочная гипертензия), нейрогуморальными (ренин, норадреналин, ангиотензин-2 и др.) факторами и ишемией/гипоксией. Секреция МНУП реализуется только через непосредственное повышение транскрипционного потенциала соответствующей мРНК. Напротив, СНУП секреторируется активированными эндотелиоцитами и клетками капилляров клубочков почек в ответ на цитокиновую активацию или под воздействием эндотелийзависимых агонистов, таких как ацетилхолин. Роль D-типа НУП (ДНУП), секреторирующегося клетками тубулярного отдела нефрона, активно изучается.

Биологические эффекты ПНУП и МНУП обеспечиваются связыванием с соответствующими НУП рецепторами типа А. Последние широко экспрессированы на поверхности многих клеток, в том числе на клетках почек, надпочечников, в сердце, легких, эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, а также центральной нервной системе, и ассоциированы с цГМФ. ПНУП и МНУП ответственны за поддержание водно-электролитного гомеостаза, способствуют натрийурезу и диурезу, повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшению объема циркулирующей плазмы, снижению симпатoadrenalовой активности, уровня артериального давления, проявляя при этом прямой инотропный эффект. Кроме того, для НУП описаны антимитогенный и вазодилатирующий эффекты, антипролиферативная и иммуносупрессивная активность, а также способность ингибировать биологические эффекты эндотелина-1

и альдостерона [10]. Физиологические характеристики наиболее важных представителей семейства НУП представлены в таблице 2.

Клиренс НУП осуществляется посредством двух основных механизмов: эндоцитозом с последующей лизосомальной деградацией, модулированной С-типом рецепторов к НУП, а также с помощью неспецифической мембран-ассоциированной нейтральной эндопептидазы (НЭП). NT-фрагмент МНУП имеет больший период полужизни, чем МНУП. Деградация NT-МНУП не связана непосредственно с активацией НЭП и может осуществляться другими менее изученными энзиматическими путями. В целом необходимо отметить, что клиренс НУП преимущественно осуществляется в печени, почках и легочной ткани (табл. 3).

Первоначально измерение циркулирующего уровня НУП было рекомендовано ESC и АНА в качестве дополнительного критерия для исключения острой или хронической СН, когда диагноз был неочевиден [1, 4, 5]. В дальнейшем мониторинг концентрации НУП, преимущественно МНУП и NT-ргоМНУП, оказалось полезным для стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения и прогрессирования асимптомной миокардиальной дисфункции и СН, а также для оценки риска первичной/повторной госпитализации, смерти от всех причин и смерти в связи с прогрессированием СН [2].

Если отрицательная диагностическая ценность НУП для пациентов с подозрением на СН наиболее высока при гипертоническом состоянии, то позитивная предсказуемая ценность в отношении клинических исходов и кардиоваскулярной смерти для лиц с документированной СН демонстрирует наибольшую значимость при эуволемическом состоянии. Это положение нашло свое отражение в действующих рекомендациях ESC (2016) и ACC/ANA/HFSA (2017) [1, 5].

Таким образом, для исключения острой СН наиболее ценными оказываются нормальные или близкие к нормальным концентрации НУП. Напротив, для прогнозирования клинических исходов циркулирующий пул НУП всегда должен превышать верхний квартиль «серой зоны», а именно >100 пг/мл

**Таблица 3. Основные характеристики представителей семейства НУП**

Характеристики	НУП				
	ПНУП	МНУП	NT-proМНУП	СНУП	ДНУП
Локализация кодирующего гена	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Неизвестна
Компоненты молекулы	• Карбокситерминальный ПНУП (28 АО) • Nt-ПНУПт (28 АО)	МНУП (32 АО)	• NT-фрагмент (1-76 АО) • NT-proНУП (1-108 АО)	• СНУП (22 АО) • СНУП (53 АО)	ДНУП-подобный пептид
Механизм гормональной регуляции	Эндокринный/ паракринный	Эндокринный/ паракринный	–	Паракринный	Неизвестен
Период полужизни	–	20 мин	120 мин	–	–
Механизм клиренса	Деградация НЭП	Деградация НЭП	Ренальный клиренс	Деградация НЭП	Неизвестен
Минимальная концентрация, подтверждающая наличие СН	Не установлена	100 пг/мл	• 125 пг/мл (для пациентов моложе 75 лет) • 450 пг/мл (для лиц старческого возраста)	–	–

Примечание. АО – аминокислотный остаток.

для МНУП и >250 пг/мл для NT-proМНУП. При этом высокая биологическая вариабельность обоих пептидов исключает возможность прогнозирования риска манифестации различных фенотипов хронической СН. Тем не менее результаты недавно завершеного исследования STOP-HF (The St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) [3] убедительно продемонстрировали, что измерение плазменной концентрации МНУП у асимптомных пациентов с высоким риском возникновения миокардиальной дисфункции является эффективным методом прогнозирования манифестации СН независимо от состояния релаксационной и контрактильной функции миокарда.

На практике следует иметь в виду, что вследствие существенных различий в клиренсе НУП их диагностическая ценность у женщин, пациентов пожилого и старческого возраста, лиц с избыточной массой тела, ожирением, сниженной СКФ ограничена. Действительно, у пациентов с ожирением и СН измеряются более низкие уровни НУП, чем у пациентов без указанных метаболических нарушений. Напротив, у лиц пожилого и старческого возраста даже при отсутствии СН плазменные уровни ПНУП и МНУП часто детектируются в пределах «серой зоны», затрудняющей интерпретацию теста [10]. Основные причины изменений плазменных концентраций НУП представлены в таблице 4.

В целом НУП рассматриваются как наиболее экономически доступный способ биомаркерной

идентификации индивидуального риска у широкого круга пациентов с документированной СН и высоким риском ее возникновения [4, 5].

### Биомаркеры миокардиального фиброза Галектин-3

Галектин-3 представляет собой растворимый β-галактозидсвязанный протеин, который активно секретируется активированными мононуклеарами/фагоцитами вследствие активации провоспалительными цитокинами. Главной биологической ролью галектина-3 является активация фибробластов для последующего синтеза коллагена [11]. Галектин-3 обладает способностью к распознаванию молекул углеводов и коллагенподобных доменов, что позволяет взаимодействовать с широким спектром внеклеточных матричных протеинов, сахаров, N-ацетиллактозов, а также негликолизированных молекул, таких как мембран-ассоциированные (CD11b/CD18 макрофагов) и внеклеточные рецепторы (коллаген IV типа). Кроме того, галектин-3 преимущественно связывает матричные гликолизированные протеины, включая ламинин, фибронектин и тенасцин [12].

Галектин-3 экспрессируется на поверхности мембран макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, мастоцитов, а также идентифицируется в составе тканей легких, селезенки, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, мочеточников, яичников.

Таблица 4. Потенциальные причины изменения концентрации НУП в плазме крови

Заболевания	Характер изменений	Причины изменения концентрации НУП	
		Первичные	Вторичные
Острая и хроническая СН	↑↑↑	Биомеханический миокардиальный стресс / «перегрузка» объемом	Снижение СКФ, миокардиальное повреждение, ишемия, метаболическое повреждение миокарда
ОКС/ИМ	↑↑	Миокардиальное повреждение	«Перегрузка» объемом, биомеханический миокардиальный стресс, ишемия
Фибрилляция / трепетание предсердий	↑↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Миокардиальное повреждение, биомеханический миокардиальный стресс
Миокардит / кардиомиопатия	↑-↑↑↑	Миокардиальное повреждение	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов вследствие воспаления, потери селективности сарколеммы, «перегрузки» объемом, биомеханического миокардиального стресса
Гипертрофия миокарда	↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Биомеханический миокардиальный стресс
Кардиоверсия	↑	Миокардиальное повреждение	Метаболическое повреждение миокарда
Химиотерапия при онкологических заболеваниях	↑	Токсико-метаболическое повреждение кардиомиоцитов	Биомеханический миокардиальный стресс
Клапанные и перикардиальные заболевания сердца	↑-↑↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Биомеханический миокардиальный стресс, «перегрузка» объемом и давлением
Легочная гипертензия	↑-↑↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Биомеханический миокардиальный стресс, «перегрузка» объемом, ишемия
Кардиоваскулярное хирургическое вмешательство	↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Биомеханический миокардиальный стресс, ретенция жидкости, «перегрузка» объемом, миокардиальное повреждение
Возраст	↑	Снижение СКФ и энзиматического клиренса	Биомеханический миокардиальный стресс
СД	↑-↑↑	Снижение СКФ и энзиматического клиренса	Биомеханический миокардиальный стресс, миокардиальное повреждение, «перегрузка» объемом
ХОЗЛ	↑↑	Биомеханический миокардиальный стресс, снижение энзиматического клиренса	«Перегрузка» объемом, повреждение кардиомиоцитов
Ожирение	↓	Повышение энзиматической деградации (гликозилирование – для NT-проМНУП, нефрилизин – для МНУП)	Повышение СКФ
Анемия	↑	«Утечка» цитозольного пула через мембрану кардиомиоцитов	Метаболическое миокардиальное повреждение, биомеханический миокардиальный стресс, повреждение кардиомиоцитов, ишемия/гипоксия
Почечная дисфункция	↑	Снижение СКФ	Биомеханический миокардиальный стресс, метаболическое миокардиальное повреждение
Критические состояния, сепсис, ожоги, травмы	↑-↑↑	Снижение СКФ	Метаболическое миокардиальное повреждение, биомеханический миокардиальный стресс, повреждение кардиомиоцитов, ишемия/гипоксия

Примечания. ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких; ↑ – легкое повышение; ↑↑ – умеренное повышение; ↑↑↑ – выраженное повышение; ↓ – снижение.



В физиологических условиях содержание последнего в почках, сердце, мозге, поджелудочной железе и печени минимально [10].

При СН галектин-3, вероятно, является интегральным протеином, обеспечивающим взаимодействие различных индукторов кардиоваскулярного ремоделирования, в частности, таких как трансформирующий фактор роста- $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , ангиотензин-2 и альдостерон [13]. Получены данные о способности галектина-3 регулировать интенсивность апоптоза и накопления внеклеточного матрикса в различных тканях за счет активации фибробластов, миофибробластов и макрофагов, а также принимать участие в гликации внутриклеточных протеинов. Установлено, что внутриклеточные эффекты галектина-3 опосредуются тетрапептидом N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (ac-SDKP), который деградирует при непосредственном участии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Предполагают, что позитивное влияние ингибиторов АПФ в отношении реверсии кардиоваскулярного ремоделирования и гипертрофии миокарда в частности могут быть обусловлены снижением экспрессии ac-SDKP как вторичного мессенджера галектина-3. Более того, за счет супрессии накопления конечных продуктов гликации внутриклеточных протеинов путем снижения экспрессии тетрапептида ac-SDKP ингибиторы АПФ способны оказывать благоприятное влияние в отношении «жесткости» сосудистой стенки [11].

Предшествующие доклинические и клинические исследования продемонстрировали центральную роль галектина-3 в прогрессировании внеклеточного ремоделирования и накоплении экстрацеллюлярного матрикса, способствующих фиброзу и нарушению глобальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, сопровождающихся повышением аритмогенной активности и дилатацией полостей сердца [13-16].

Повышение экспрессии галектина-3 обнаруживается при острой / остро декомпенсированной и хронической СН независимо от ее фенотипа и этиологии [13]. Вместе с тем избыточный уровень галектина-3 обычно детектируется у пациентов с кардиоваскулярным заболеванием и высоким риском манифестации СН [14].

Установлено, что при острой и остро декомпенсированной СН концентрация галектина-3 позитивно коррелирует с уровнем NT-proMНУП и негативно — с СКФ [14]. Однако взаимосвязь между галектином-3, возрастом пациентов и циркулирующим пулом миокардиальных тропонинов обнаружена не была [15].

Несмотря на то что экспрессия галектина-3 возрастает у пациентов с острой / остро декомпенсированной СН,

диагностическая ценность элевации NT-proMНУП оказалась выше, чем у галектина-3 [17]. Напротив, предсказуемая ценность в отношении краткосрочного прогноза с учетом всех случаев повторной госпитализации вследствие прогрессирования СН, величины общей и кардиоваскулярной смерти для галектина-3 оказалась выше по сравнению с таковой у NT-proMНУП.

В настоящее время галектин-3 является достаточно чувствительным биомаркером высокого риска общей смерти, кардиоваскулярной смерти и клинических событий, ассоциированных с прогрессированием СН. Вместе с тем в ходе рандомизированных клинических исследований не было доказано каких-либо преимуществ галектина-3 перед NT-proMНУП, sST2, фактором роста/дифференцировки-15 и высокочувствительным С-реактивным протеином по способности предсказывать наступление кардиоваскулярной смерти и смерти вследствие СН. С другой стороны, комбинация MНУП и галектина-3 у больных с хронической СН более точно отражает риск наступления смертельного исхода, чем каждый из этих биомаркеров отдельно [10]. Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем галектина-3 и сывороточными маркерами экстрацеллюлярного ремоделирования (аминотерминальный пропептид проколлагена типа I и III, матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2), тканевой ингибитор ММП-1) у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Интересно, что у пациентов с позитивным ответом на лечение СН не было обнаружено существенной динамики содержания маркеров миокардиального фиброза в крови, в то время как концентрация NT-proMНУП достоверно снижалась. Таким образом, роль биомаркерной стратегии, основанной на измерении галектина-3 и его комбинации с иными индикаторами кардиоваскулярного риска выглядит оптимистично, хотя и требует дальнейшего серьезного изучения.

#### Растворимый супрессор рецептора туморогенности-2

sST2 принадлежит к семейству рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1), которые идентифицированы в двух изоформах: мембран-ассоциированной (ST2L) и растворимой (sST2). Как мультифункциональный протеин ST2 взаимодействует со своим лигандом ИЛ-33 и через экспрессию миокардиальной mPНК, зависящей от Th1-цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) способствует гипертрофии миокарда, увеличению внеклеточного фиброза, дилатации полостей сердца и снижению контрактильных/релаксационных качеств миокарда [18].

sST2 рассматривается как биомаркер миокардиального фиброза и биомеханического стресса, обладающий высокой предсказующей ценностью в отношении сердечно-сосудистых событий у пациентов с острой и хронической СН. Действительно, циркулирующий уровень sST2 при острой и остро декомпенсированной СН достоверно превышает таковой при асимптомной дисфункции миокарда и при манифестной хронической СН. При этом достижение эволюционного состояния и реверсия клинических признаков сердечной декомпенсации сопровождается существенной редукцией концентрации sST2 в крови больных [4, 5]. Установлено, что содержание sST2 в плазме крови пациентов с манифестной СН независимо от ее этиологии устойчиво и позитивно коррелирует с концентрациями МНУП и фактора роста/дифференцировки-15 [19]. Важно, что по сравнению с другими биологическими маркерами, включая НУП, галектин-3, фактор роста/дифференцировки-15, sST2 отличается наименьшей биологической вариабельностью [20].

sST2 сохраняет свое прогностическое значение в отношении общей смерти, сердечно-сосудистой смерти и риска госпитализации вследствие СН независимо от фенотипа хронической СН и этиологии острой / остро декомпенсированной СН [21, 22]. Вместе с тем уровень sST2 при выписке пациентов с острой / остро декомпенсированной СН из стационара после достижения эволюционного состояния и клинической стабилизации обладает более высоким предикторным потенциалом в отношении повторной госпитализации, чем концентрация sST2 в день поступления [23, 24]. Хотя оба биологических маркера фиброза (галектин-3 и sST2) хорошо предсказывают риск СН-зависимых клинических событий, включая повторные госпитализации и смерть [25], прямое сопоставление sST2 и галектина-3 показывает преимущества sST2 перед последним [26]. В то же время sST2 и галектин-3 демонстрируют гораздо более высокий прогностический потенциал, чем НУП, у пациентов с острой / остро декомпенсированной и хронической СН [26].

#### **Биомаркеры миокардиального повреждения**

К настоящему времени среди биомаркеров миокардиального повреждения (тропонины I/T, протеин, связывающий свободные жирные кислоты (СЖК-связывающий протеин), миоглобин, модифицированный ишемией альбумин, легкие цепи миозина и глутатионтрансфераза Р<sub>1</sub>) наиболее изученными предикторами клинических исходов при СН являются миокардиальные тропонины и СЖК-связывающий протеин [27, 28].

#### **Высокочувствительные миокардиальные тропонины**

Клиническое значение повышения плазменного пула тропонинов I/T для пациентов с острой / остро декомпенсированной или хронической СН без ИМ или ОКС обычно рассматривалось в фокусе увеличения риска сердечно-сосудистой и общей смерти, смерти от СН и других сердечно-сосудистых событий [29]. Прогрессирование СН сопровождается интенсификацией процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, изменением citoархитектоники и пространственной конфигурацией полостей сердца, гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов, экспансией внеклеточного коллагенового матрикса, иногда сопряженного с субэндокардиальной ишемией, периваскулярной воспалительной реакцией [30]. Эти процессы могут оказывать индуцирующее влияние как на активную секрецию свободной фракции тропонинов I/T, так и на высвобождение связанной с миофибриллами фракций после нарушения структуры мембран кардиомиоцитов (табл. 5). В связи с этим предполагалось, что уровень тропонинов должен коррелировать с другими маркерами биомеханического стресса миокарда, особенно с содержанием NT-proMНУП, МНУП и NT-proПНУП [31-33]. В дальнейшем эта гипотеза полностью подтвердилась в многочисленных клинических исследованиях [32-34]. Однако в полной мере патофизиологические причины элевации циркулирующей фракции тропонинов I/T при острой / остро декомпенсированной и хронической СН остаются не вполне понятными.

Распространенность и прогностическая значимость элевации циркулирующей фракции тропонинов у пациентов (n=364) с острой СН, не связанной с ИМ или ОКС, изучались в ходе проспективного многоцентрового исследования FINN-AKVA [35]. Результаты показали, что в пределах первых 48 ч после поступления в госпиталь среди больных с острой СН элевация уровня циркулирующей формы тропонина I (сTnI) и тропонина T (сTnT) выше референсных значений регистрировалась в 51,1 и 29,7% случаев соответственно. При этом у «тропонин-позитивных» пациентов наблюдалось почти двукратное повышение риска наступления смертельного исхода на протяжении 6 мес наблюдения (для сTnI относительный риск, ОР 2,0; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2-3,5; p=0,01 и для сTnT ОР 2,6; 95% ДИ 1,5-4,4; p=0,0006 соответственно). Для популяции пациентов с хронической СН большинство исследований демонстрируют более тесную взаимосвязь уровня тропонинов I/T не столько с показателями выживаемости и смертности, сколько с иными клиническими конечными

Таблица 5. Основные причины и возможные механизмы элевации циркулирующих миокардиальных тропонинов у пациентов без ИМ/ОКС

Основные причины повышения плазменного содержания тропонинов	Вероятные патофизиологические механизмы
Острая или хроническая СН	Биомеханический и прооксидантный стресс Цитокининдуцированная цитотоксичность Избыточная «жесткость» и напряжение стенки миокарда
Сепсис	Прямое супрессивное и повреждающее действие провоспалительных цитокинов в отношении кардиомиоцитов Ишемия вследствие снижения перфузионного давления в коронарных артериях
Гипотензия	Снижение перфузионного давления в коронарных артериях
Гиповолемия	Снижение давления наполнения ЛЖ, ФВ ЛЖ и перфузионного давления в коронарных артериях
Гипертрофия миокарда	Субэндокардиальная ишемия
Фибрилляция/трепетание предсердий	Субэндокардиальная ишемия, связанная со снижением перфузионного давления в коронарных артериях
Интракраниальное кровоизлияние или инсульт	Нарушения автономной регуляции сердечной деятельности
Симпатомиметические средства	Катехоламининдуцированная цитотоксичность
Контузия сердца	Травматическое повреждение миокарда
Электрическая кардиоверсия	Травматическое повреждение миокарда
Инфильтративные заболевания перикарда	Компрессия миокарда Цитокининдуцированная цитотоксичность
Химиотерапия при онкологических заболеваниях	Лекарственная цитотоксичность Оксидантный стресс
Миокардит/кардиомиопатии	Биомеханический и прооксидантный стресс Цитокининдуцированная цитотоксичность Избыточная «жесткость» и напряжение стенки миокарда Ишемия, связанная со снижением перфузионного давления в коронарных артериях
Перикардит	Цитокининдуцированная цитотоксичность
Трансплантация сердца	Цитокининдуцированная цитотоксичность
Тромбозмболия легочной артерии	Избыточная «жесткость» и напряжение стенки миокарда
Легочная артериальная гипертензия	Избыточная «жесткость» и напряжение стенки миокарда
Амилоидоз сердца	Не установлены
Хроническая болезнь почек	Не установлены
Физическое перенапряжение	Напряжение стенки миокарда

точками, такими как риск возникновения остро декомпенсированной СН, потребность в неотложной госпитализации или трансплантации сердца [36], а также показателями кардиогемодинамики (ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии) и маркерами нефропатии (цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). Кроме того, необходимо учитывать и тот факт, что у пациентов с хронической или острой СН при сопутствующей нефропатии, особенно с СКФ <35 мл/мин/м<sup>2</sup>, уровень циркулирующих тропонинов I/T практически всегда выше референсных значений [37]. Причем в данном случае элевация тропонинов также рассматривается как независимый, в том числе

и от формы и тяжести дисфункции миокарда, предиктор неблагоприятного прогноза.

Интересно, что элевация миокардиальных тропонинов является независимым по отношению к другим показателям биомеханического стресса и нейрогуморальной активации предиктором кардиоваскулярной смерти при СН [38]. Полагают, что наличие коморбидных состояний, способных оказывать самостоятельное влияние на твердые клинические конечные точки, такие как СД, нейропатия, тяжелая почечная дисфункция, могут несколько снижать прогностическую ценность тропонинов у пациентов с хронической СН, повышая таковую для других маркеров, например цистатина С, галектина-3 или sST2 [13, 39].

**Протеин, связывающий свободные жирные кислоты**

Основная биологическая роль СЖК-связывающего протеина состоит в облегчении обратного захвата длинных цепей СЖК, активации транспорта ионизированного кальция в кардиомиоциты и регулировании воспалительного ответа через участие в синтезе активных молекул [40]. СЖК-связывающий протеин преимущественно экспрессируется в кардиомиоцитах и является достаточно чувствительным и высокоспецифичным маркером некроза и миокардиального повреждения.

Проведенные ранее исследования показали, что элевация СЖК-связывающего протеина в крови пациентов с ишемической СН превосходит по своей предсказующей ценности в отношении кардиоваскулярных клинических исходов, включая смерть, другие маркеры миокардиального повреждения, в частности миокардиальные тропонины и миоглобин [41, 42]. Об элевации СЖК-связывающего протеина у пациентов с неишемической СН впервые сообщили К. Setsuta и соавт. (1999) [43]. Необходимо отметить, что оригинальная публикация этих исследователей посвящена наличию прямой взаимосвязи между повышением плазменного уровня двух маркеров повреждения миокарда: СЖК-связывающего протеина и сТнТ в когорте больных с тяжелой хронической СН. Клиническое значение указанного феномена заключалось в повышении риска наступления неблагоприятного клинического исхода и повторной госпитализации вследствие прогрессирования СН у пациентов с детектируемым избыточным пулом маркеров повреждения миокарда. В последующем появились сообщения о повышении плазменного уровня СЖК-связывающего протеина у больных в постинфарктном периоде, пациентов с СН в сочетании с артериальной гипертензией, гипертрофией ЛЖ, врожденными и приобретенными пороками сердца [44]. Ученые полагают, что СЖК-связывающий протеин, экспрессированный в основном в цитозоле, имеет больше шансов претендовать на роль прогностического маркера СН, чем тропонины, цитоплазматический пул которых не превышает 5% от общего содержания в клетке [10]. Считается, что нарушения пространственной цитоархитектоники кардиомиоцитов как компонент кардиального ремоделирования может сопровождаться повышением клеточной проницаемости, что приводит к появлению в периферической крови цитозольных маркеров, таких как СЖК-связывающий протеин [44]. Более тяжелые структурные нарушения могут ассоциироваться с высвобождением компонентов миофиламентов, в частности тропонинов. В этом случае последние повышают прогностическую значимость

позитивного результата верификации избыточной концентрации СЖК-связывающего протеина как маркера неблагоприятного прогноза в целом [45].

Действительно, СЖК-связывающий протеин может представлять более ценную предикторную информацию о вероятности выживания пациентов с СН, госпитализированных по неотложным показаниям, чем НУП и галектин-3. Однако отсутствие прямых сравнений между различными биомаркерами миокардиального повреждения препятствует адекватному анализу преимуществ последних и диктует необходимость в проведении новых специально спланированных клинических исследований в этом направлении.

**Мультимаркерная стратификация риска клинических исходов при СН**

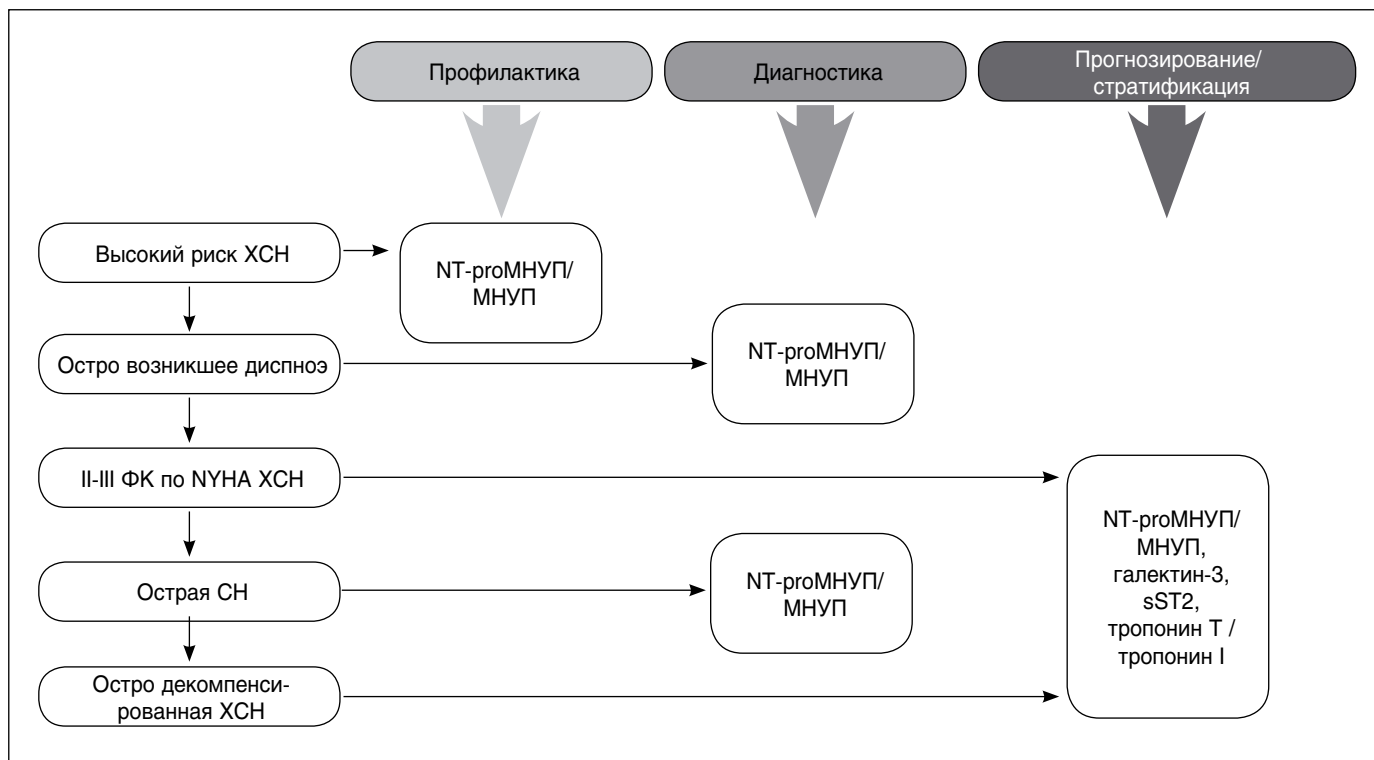
Учитывая ограничения каждого из традиционных биологических маркеров при прогнозировании манифестации и прогрессировании острой/хронической СН, предпринимаются попытки создания мультимаркерных моделей, основанных, в частности, на дополнительном использовании новых молекулярных индикаторов, отражающих различные патогенетические этапы эволюции СН [46-49]. В таблице 6 отражены взаимосвязи между патогенетическими стадиями формирования СН, клиническими исходами и возможным использованием новых биомаркеров.

В современных мультимаркерных стратегиях часто используются различные НУП, галектин-3 и sST2, поскольку предполагается, что комбинация биомаркеров будет обладать большей прогностической ценностью, чувствительностью и специфичностью в отношении твердых клинических конечных точек, таких как смерть и госпитализация [50, 51]. Этот подход в наибольшей мере реализуется при стратификации пациентов с хронической СН, в то время как для прогнозирования исходов острой и остро декомпенсированной СН НУП до сих пор рассматриваются как основа предикторной стратегии [52-54]. Современные рекомендации АНА/АСС (2017) по использованию мультимаркерной диагностики и прогнозированию клинических исходов, модификации лечения и стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН основаны на серийном измерении НУП и/или оценке пиковой концентрации миокардиальных тропонинов, галектина-3 и sST2 (рис.). Новая редакция клинических рекомендаций предполагает рутинное измерение НУП для улучшения диагностики острой / остро декомпенсированной и хронической СН, повышения точности прогноза в отношении риска возникновения

Таблица 6. Новые биологические маркеры при СН

Патофизиологическая стадия / процесс	Биомаркер	Клиническое значение при СН
Биомеханический миокардиальный стресс	Фактор роста / дифференцировки-15	Предиктор кардиоваскулярной смерти, прогрессирования СН, возникновения хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ
	Копептин	Предиктор общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти / повторной госпитализации при острой / остро декомпенсированной СН
	СТ-pro-эндотелин-1	Предиктор функционального класса хронической СН
	Адреномедуллин / MR-pro-адреномедуллин	Предикторы общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти / повторной госпитализации при острой / остро декомпенсированной СН и хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ
Миокардиальный фиброз	PICP	Предикторы фибрилляции предсердий, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, ИМ
	CITP	
	PIIINP	Предикторы общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, повторной госпитализации при хронической СН
	ММП	Предикторы общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, повторной госпитализации при острой / остро декомпенсированной СН
Ишемия / некроз кардиомиоцитов	Легкие цепи миозина	Предиктор кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, повторной госпитализации
	Глутатионтрансфераза P <sub>1</sub>	
Кардиоваскулярное ремоделирование	Остеопонтин	Предиктор кардиоваскулярной смерти, ИМ, возникновения и прогрессирования хронической СН
	Остеопротегерин	
	МикроРНК	Предиктор общей и кардиоваскулярной смерти, ИМ, возникновения и прогрессирования острой и хронической СН
Воспаление	вч-СРП	Предиктор функционального класса хронической СН, риска смерти при острой / остро декомпенсированной СН
	Прокальцитонин	Предиктор кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, повторной госпитализации при острой СН
Оксидативный стресс	Мочевая кислота	Предиктор общей и кардиоваскулярной смерти при хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ
	Миелопероксидаза	Предиктор общей и кардиоваскулярной смерти при острой / остро декомпенсированной СН и предиктор клинических исходов при хронической СН
	Церулоплазмин	Предиктор тяжести и прогрессирования хронической СН
	8-OHdG	
	Тиоредоксин-1	Предиктор прогрессирования хронической СН
Почечная дисфункция	Цистатин С	Предиктор общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, повторной госпитализации при острой / остро декомпенсированной СН и хронической СН со сниженной ФВ ЛЖ
	Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов	Предиктор СН-зависимой смерти при острой / остро декомпенсированной СН
Эндотелиальная дисфункция	Эндотелиальные прогениторные клетки	Предиктор общей, кардиоваскулярной и СН-зависимой смерти, первичной и повторной госпитализации
	Эндотелиальные микрочастицы	

Примечания. PICP – карбокситерминальный пропептид; CITP – карбокситерминальный телопептид; PIIINP – аминотерминальный пептид проколлагена III типа; 8-OHdG – 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин; вч-СРП – высокочувствительный С-реактивный протеин.



**Рис. Роль биомаркеров в профилактике, диагностике и лечении СН**

Примечания. ХСН – хроническая СН; ФК – функциональный класс.

и прогрессирования хронической СН независимо от ФВ ЛЖ и этиологии. Дополнительное измерение миокардиальных тропонинов, галектина-3 и sST2 может помочь при идентификации пациентов высокого риска прогрессирования хронической СН, риска возникновения остро декомпенсированной СН, особенно при наличии коморбидных состояний. Тем не менее прямых сравнений различных мультимаркерных прогностических систем до настоящего времени не так много, а статистическая мощность подобных исследований – невысока. Кроме того, не реализована потенциальная возможность мультимаркерных стратегий прогнозировать риск манифестации СН со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ, особенно когда этот риск трудно оценить иным образом (например, пациенты с терминальной почечной дисфункцией, получающие заместительную терапию диализом, больные с диабетической нефропатией, пациенты после полихимиотерапии/радиотерапии по поводу онкологических заболеваний, лица с системными васкулитами и т.п.) [55].

В заключение необходимо отметить, что мультимаркерная стратегия стратификации, диагностики и лечения СН нашла свое отражение в современных клинических рекомендациях медицинских обществ высокого уровня репутации. Несмотря на очевидные преимущества использования биомаркеров при прогнозировании эволюции СН, не в полной мере

определены подходы к серийным измерениям молекулярных индикаторов у пациентов с острой / остро декомпенсированной СН и хронической СН со сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов различного возраста, этнической принадлежности и с коморбидными состояниями [56, 57]. Все эти факты требуют продолжения научных исследований в данном направлении.

#### Литература

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. Authors / Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.
2. Wettersten N., Maisel A.S. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med.* 2016; 129 (6): 560-7.
3. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013; 310: 66-74.
4. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000490 [Epub ahead of print].
5. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al; 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017. Doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014 [Epub ahead of print].

6. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M., et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017; 226: 53-59.
7. Souza B.S.F., Silva D.N., Carvalho R.H., et al. Association of Cardiac Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *Am J Pathol.* 2017; 187 (5): 1134-1146.
8. Berezin A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*, 2016; 5: 01. Doi: 10.5772/62797.
9. Berezin A.E. Contemporary approaches of biological markers in heart failure. Scholars' Press, OmniScriptum Management GmbH, Saarbrücken, Germany, 2017.
10. Berezin A.E. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomed Res Ther.* 2017; 4 (6): 1341-1370.
11. Lala R.I., Lungeanu D., Darabantiu D., et al. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz.* 2017. Doi: 10.1007/s00059-017-4538-5 [Epub ahead of print].
12. Imran T.F., Shin H.J., Mathenge N., et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. *Am J Cardiol.* 2017; 119 (1): 57-64.
13. Besler C., Lang D., Urban D., et al. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients with Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker. *Circ Heart Fail.* 2017; 10 (3). Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.
14. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22 (9): 1096-1110.
15. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M., et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017; 226: 53-59.
16. Billebeau G., Vodovar N., Sadoune M., et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017. Doi: 10.1177/2047487317705488 [Epub ahead of print].
17. Berezin A., Kremzer A., Samura T., et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2015; 36 (1): 509-47.
18. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J., et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (2): 158-66.
19. Berezin A.E. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2016; 10 (1): S154-S157.
20. Berezin A.E. Are Novel Cardiac Biomarkers Required in Prediction of Heart Failure Development and Outcomes? *ARC Journal of Cardiology*, 2017; 3 (1): 17-20.
21. Krintus M., Kozinski M., Fabiszak T., et al. Establishing reference intervals for galectin-3 concentrations in serum requires careful consideration of its biological determinants. *Clin Biochem.* 2017. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.015 [Epub ahead of print].
22. Meijers W.C., van der Velde A.R., Muller Kobold A.C., et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19 (3): 357-365.
23. Agnello L., Bivona G., Sasso B.L., et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem.* 2017. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018 [Epub ahead of print].
24. Miro O., Gonzalez de la Presa B., Herrero-Puente P., et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers*, 2017; 2: 1-9.
25. Wojciechowska C., Romuk E., Nowalany-Kozielska E., et al. Serum Galectin-3 and ST2 as predictors of unfavorable outcome in stable dilated cardiomyopathy patients. *Hellenic J Cardiol.* 2017. Doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.006 [Epub ahead of print].
26. Maisel A.S., Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J.* 2016. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw462 [Epub ahead of print].
27. Anguita M. High-sensitivity troponins and prognosis of heart failure. *Rev Clin Esp.* 2017; 217 (2): 95-96.
28. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*, 2012; 98 (24): 1778-86.
29. Masson S., Latini R., Anand I.S. An update on cardiac troponins as circulating biomarkers in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7 (1): 15-21.
30. Berezin A.E. Novel Biomarkers in Prediction of Heart Failure Related Outcomes: From Bench to Bedside. *Intern Med.* 2017; 7 (2): 236-238.
31. Wong P.C., Guo J., Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. Absence of clear clinical recommendations of biomarker-based HF therapy is the main cause of uncertainty regarding practical use of this approach. *Adv Physiol Educ.* 2017; 41 (2): 179-185.
32. Luchner A., von Haehling S., Holubarsch C., et al. Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and NT-proBNP. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017; 142 (5): 346-355.
33. Aspromonte N., Gulizia M.M., Clerico A., et al. ANMCO/ELAS/SIBIoC Consensus document: Recommendations for the use of cardiac biomarkers in heart failure patients]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016; 17 (9): 615-656.
34. Nakanishi M., Nakao K., Kumasaka L., et al. Improvement in Exercise Capacity by Exercise Training Associated With Favorable Clinical Outcomes in Advanced Heart Failure With High B-Type Natriuretic Peptide Level. *Circ J.* 2017. Doi: 10.1253/circj.CJ-16-1268 [Epub ahead of print].
35. Ilva T., Lassus J., Siirila-Waris K., et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 (8): 772-779.
36. Mueller C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5 (11): 680-681.
37. Dierkes J., Domrose U., Westphal S., et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*, 2000; 102: 1964-1969.
38. Berezin A.E. Current understanding of the role of new cardiac biomarkers in prediction of heart failure. *Biological Markers and Guided Therapy*, 2017; 4 (1): 49-55.
39. Berezin A. Biomarkers for cardiovascular risk in diabetic patients. *Heart*, 2016; 102 (24): 1939-1941.
40. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure, and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006; 47: 39-48.
41. Qian H.Y., Huang J., Yang Y.J., et al. Heart-type Fatty Acid Binding Protein in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med Sci.* 2016; 352 (6): 557-562.
42. Kitai T., Kim Y.H., Kiefer K., et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels in acute decompensated heart failure. *Clin Biochem.* 2017. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.014 [Epub ahead of print].
43. Setsuta K., Seino Y., Takahashi N., et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 608-611.
44. Setsuta K., Seino Y., Ogawa T., et al. Use of cytosolic and myofibrillar markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am. J. Med.* 2002; 113: 717-722.
45. Berezin A., Kremzer A., Martovitskaya Y., et al. The novel biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Clinical Hypertension*, 2016; 22 (3). Doi: 10.1186/s40885-016-0041-1.
46. Nymo S.H., Aukrust P., Kjekshus J., et al; CORONA Study Group. Limited Added Value of Circulating Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (4): 256-264.
47. Favresse J., Gruson D. Natriuretic peptides: degradation, circulating forms, dosages and new therapeutic approaches. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017. Doi: 10.1684/abc.2017.1235 [Epub ahead of print].
48. AbouEzzeddine O.F., McKie P.M., Dunlay S.M., et al. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (2). Doi: 10.1161/JAHA.116.004382.
49. Aimo A., Vergaro G., Ripoli A., et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (4): 287-296.
50. Pouleur A.C. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 9-16.
51. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (4). Doi: 10.1161/JAHA.116.003989.
52. Berezin A.E. Biological markers of cardiovascular diseases. Part 4. Diagnostic and prognostic value of biological markers at risk stratification among patients with heart failure. *LAMBERT Academic Publishing GmbH, Moskow*, 2015. – 329 p.
53. Berezin A.E., Kremzer A.A., Martovitskaya Y.V., et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (10): 18255-64.
54. Berezin A.E. The risk stratification in heart failure patients: The controversial role of high-sensitive ST2. *J Integr Cardiol.* 2015; 1 (6): 216-217.
55. Berezin A.E. Biomarker-guided therapy of chronic heart failure / Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. *Biomarkers in Cardiovascular Disease*, edited by Victor R. Preedy and Vinood B. Patel. Springer, Switzerland, 2016. Doi:10.1007/978-94-007-7741-5\_2-1.
56. Berezin A.E. Can the Growth/Differentiation Factor-15 Be a Surrogate Target in Chronic Heart Failure Biomarker-Guided Therapy? *J Int Transl Med.* 2017, 5 (1): 34-37.
57. Ara-Somohano C., Bonadona A., Carpentier F., et al. Evaluation of eight biomarkers to predict short term mortality in patients with acute severe dyspnea. *Minerva Anesthesiol.* 2017. Doi: 10.23736/S0375-9393.17.10882-5 [Epub ahead of print]. ■

# Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ»

можна в будь-якому відділенні «Укрпошти»  
за передплатним каталогом у розділі  
«Охорона здоров'я. Медицина»,  
а також у редакції «Видавничого дому  
«Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)



передплатний індекс – 49291



# Календар подій

24-27 січня 2018 р.,

м. Ле-Дьяблере, Швейцарія

**13-та Зимова наукова конференція з прикладних фундаментальних досліджень Європейської асоціації із серцевої недостатності**

**Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)**

10-12 березня 2018 р.,

м. Орlando, США

**Щорічний конгрес Американської колегії кардіологів (ACC)**

**Інформація: <https://accscientificsession.acc.org>**

19 квітня 2018 р.,

м. Київ, Україна

**8-ма Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності**

**Інформація: <http://ukrsn.com>**

26-29 травня 2018 р.,

м. Відень, Австрія

**Європейський конгрес із серцевої недостатності**

**Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)**

8-11 червня 2018 р.,

м. Барселона, Іспанія

**28-й Європейський форум з артеріальної гіпертензії та кардіопротекції**

**Інформація: [www.esh2018.eu](http://www.esh2018.eu)**

# Комбінування тіазидоподібного діуретика з петльовим при рефрактерному набряковому синдромі: результати пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування КСипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності)

**Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач –**

від імені колективу дослідників

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

Декомпенсована хронічна серцева недостатність (ХСН) лишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології. Становлячи, за різними даними, від 62 до 80% усіх випадків гострої СН [1-3], вона характеризується не тільки високим рівнем внутрішньогоспітальної летальності [4, 5], а й істотними економічними витратами, що насамперед зумовлено вимушеною пролонгацією перебування таких пацієнтів у стаціонарі [6].

З метою подолання рефрактерного набрякового синдрому поряд зі збільшенням дози та внутрішньовенним уведенням петльового діуретика чинні (2016) рекомендації Європейського кардіологічного товариства передбачають перехід на інший петльовий засіб, комбінування останнього з тіазидом або метазолоном, з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, ультрафільтрацію крові [7]. Додання тіазидного чи тіазидоподібного діуретика до петльового як засіб подолання діуретичної відповіді також закріплене в чинних рекомендаціях із лікування СН Української асоціації кардіологів [8]. Нижче наводимо список діуретиків та їх дози зі згаданого вітчизняного документа, в якому містяться ті сечогінні засоби, що нині мають реєстрацію в Україні (табл. 1).

Серед тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, котрі, як згадано вище, виконують роль терапевтичного резерву у відповідних клінічних ситуаціях, пильну увагу привертає до себе ксипамід, що визначається притаманним йому оптимальним балансом діуретичної ефективності

та безпечності в пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок [9]. На відміну від добре відомого в Україні референтного препарату тіазидного ряду гідрохлоротіазиду, ксипамід метаболічно нейтральний, доволі ефективний при низьких значеннях швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), чинить лише помірний вплив на екскрецію К<sup>+</sup> [9, 10]. Порівняно з фуросемідом ксипамід характеризується значно повільнішим наростанням натрійуретичної дії та тривалішим діуретичним ефектом, що врешті зумовлює відсутність у нього «рикошетного» ефекту затримки натрію – істотного недоліку, притаманного фуросеміду [11].

Практичне застосування впродовж останніх років у нашій клініці ксипаміду як «діуретика резерву» у хворих на СН із недостатньою ефективністю петльових сечогінних засобів продемонструвало його високу ефективність майже в усіх випадках [12]. Це дослідження було сплановане та виконане з метою наукового обґрунтування доцільності поєднання ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою СН та недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну терапію фуросемідом.

## Клінічна характеристика пацієнтів та методи їх обстеження

У дослідженні брали участь 50 пацієнтів із декомпенсованою ХСН (III-IV функціональний клас за NYHA), що виникла на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатаційної кардіоміопатії.

# Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг



## ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками<sup>1</sup>

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ<sup>2</sup>
- Не викликає ефекту рикошету<sup>2</sup>
- Посилює дію петльових діуретиків<sup>2</sup>



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

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Nuhle G., Leschinger A., Rutzhaupt A., Kult J. Effektive Oedemtherapie bei Patienten mit oder ohne Diabetes mittels Xipamid//PERFUSION.— 2003.— 15.— 430–436.



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

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

Таблиця 1. Дози діуретиків, які зазвичай призначають хворим на СН

Діуретик	Стартова доза, мг		Звичайна добова доза, мг	
<b>Петльові діуретики</b>				
Фуросемід	20-40		40-240	
Буметанід*	0,5-1,0		1-5	
Торасемід	5-10		10-20	
<b>Тіазидні діуретики</b>				
Гідрохлоротіазид	25		12,5-100	
Метолазон*	2,5		2,5-10	
Індапамід	2,5		2,5-5	
Ксипамід	10		10-40	
<b>Калійзберігаючі діуретики</b>				
	+	-	+	-
	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА
Спіронолактон/еплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амilorид*	2,5	5	5-10	10-20
Тріамтерен*	25	50	100	200

Примітки. \*Станом на 2017 рік реєстрація в Україні відсутня.  
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Таблиця 2. Клінічна характеристика та структура базисної терапії обстежених пацієнтів

Показник	I група (фуросемід, n=25)	II група (ксипамід, n=25)	p
Чоловіки, n (%)	20 (80)	19 (76)	0,59
Вік, років (M±m)	62,42±2,142	63,52±2,24	0,66
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	11 (44)	10 (40)	0,62
Постійна/персистуюча фібриляція передсердь, n (%)	12 (48)	13 (52)	0,09
Анасарка, n (%)	11 (44)	12 (48)	0,12
Цукровий діабет, n (%)	10 (40)	12 (44)	0,08
САТ, мм рт. ст.	107,917±2,29	108,043±2,52	0,46
Бета-блокатори, n (%)	22 (88)	21 (84)	0,16
ІАПФ, n (%)	9 (36)	10 (40)	0,31
Спіронолактон, n (%)	25 (100)	25 (100)	1,0
Середня добова доза, мг (M±m)	48,96±1,042	49,12±3,81	0,09

Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Критеріями включення в дослідження були: 1) гостро декомпенсована СН за наявності раніше діагностованої ХСН; 2) вік від 18 до 80 років; 3) ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 4) систолічний артеріальний тиск (САТ) >90 мм рт. ст.

У дослідження не були включені пацієнти: 1) I-II функціонального класу за NYHA; 2) у віці <18 та >80 років; 3) із ШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>

та >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 4) з гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 5) із САТ <90 мм рт. ст.; 6) із гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі злоякісними новоутвореннями; 8) із гострими та хронічними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів; 9) з аденомою простати ≥II стадії; 10) із протипоказаннями до призначення петльових і тіазидних діуретиків; 11) які беруть участь у іншому дослідженні.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану згоду на участь у ньому. Всім пацієнтам були проведені:

загальне клінічне обстеження, стандартна електрокардіографія та ехокардіографія, лабораторні тести (клінічна гемограма, загальний аналіз сечі, стандартні біохімічні тести (в тому числі сечова кислота – СК), розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ). Щодня всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводили оцінку: загального клінічного стану, АТ, добового діурезу, маси тіла (показники фіксували в листок спостереження). Двічі на тиждень у пацієнтів контролювали показники: загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (калій, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза), на 1-шу та 10-ту добу оцінювали показник рівня СК. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН, при цьому всі, як правило, отримували антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон).

Усім пацієнтам, які надходили до стаціонару та відповідали критеріям включення в дослідження, з метою активної діуретичної терапії був призначений фуросемід (перорально та внутрішньовенно)

за нижченаведеною схемою. За відсутності адекватної діуретичної відповіді (сумарно <2,5 л за перші 48 год) при збільшенні дози фуросеміду пацієнти були поділені на дві рівні групи випадковим методом:

I група – пацієнти, яким продовжували титрування доз фуросеміду до отримання адекватної діуретичної відповіді;

II група – пацієнти, яким дозу фуросеміду не змінювали, а до схеми лікування (починаючи з 3-ї доби) додавали пероральний прийом ксипогама (Ксипогама) 20-40 мг/добу (рис. 1).

Якщо в пацієнтів I групи вказане поступове збільшення доз фуросеміду до субмаксимальних не приводило до ефективної діуретичної відповіді на 5-ту добу лікування, їм також призначали ксипамід 20-40 мг (підгрупа Ia). Відповідно, до підгрупи Ib увійшли пацієнти із задовільною діуретичною відповіддю на титрування доз фуросеміду.

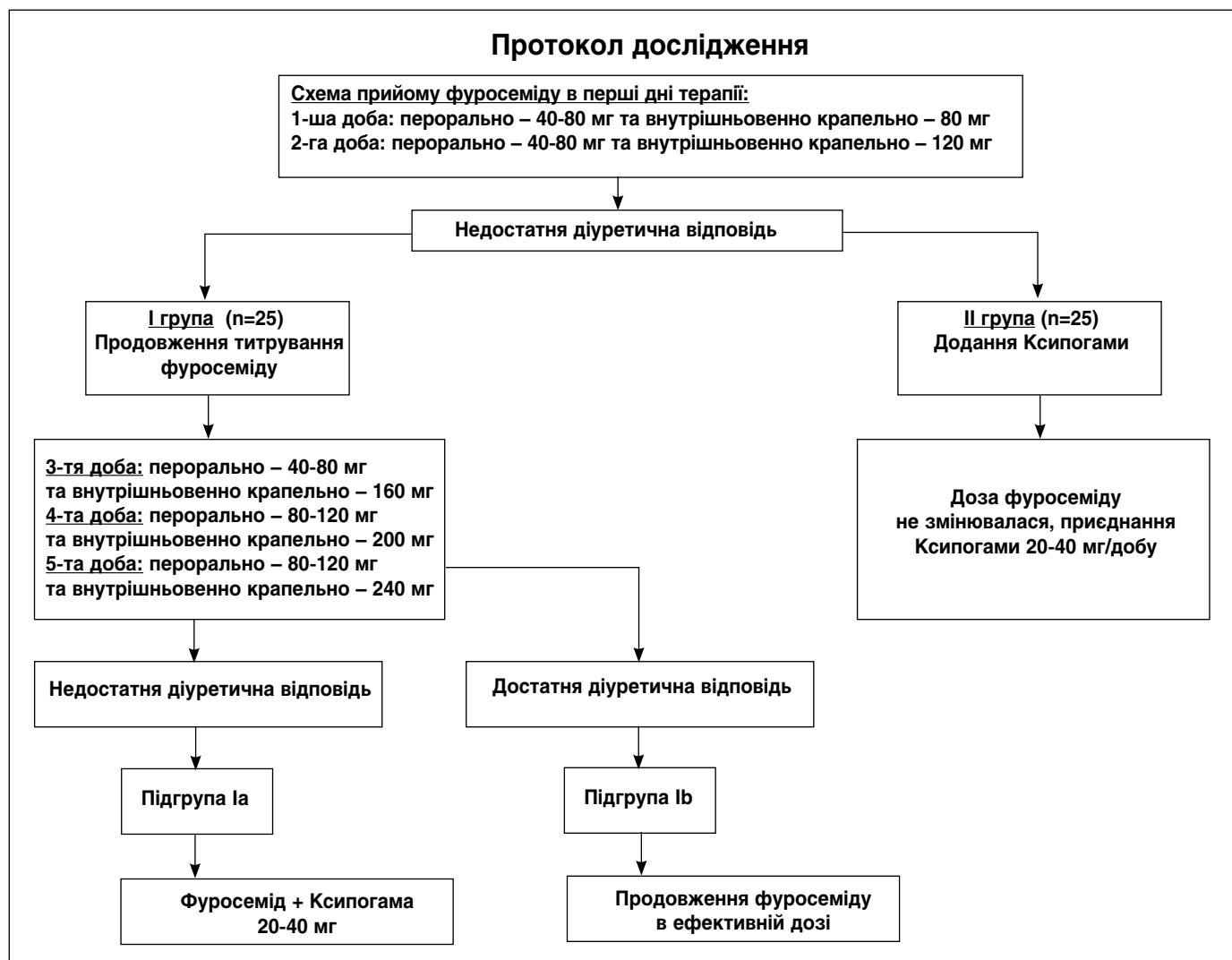


Рис. 1. Схема проведення дослідження

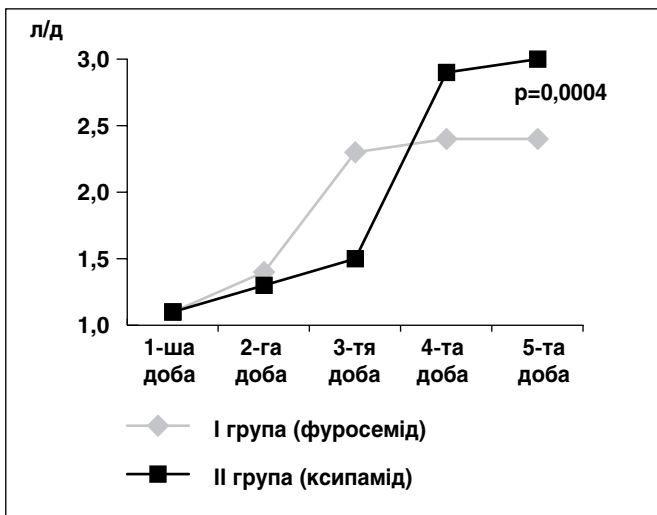


Рис. 2. Динаміка добового діурезу впродовж перших 5 днів спостереження в основних групах обстежених

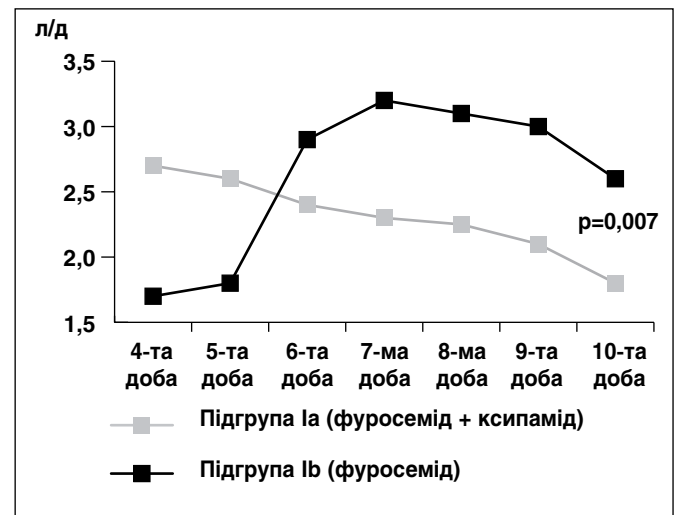


Рис. 3. Динаміка добового діурезу, починаючи з 5-ї доби спостереження, в підгрупах Ia та Ib

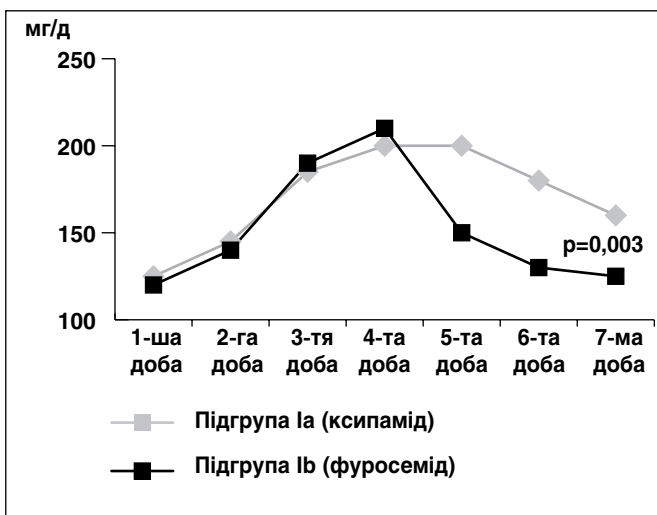


Рис. 4. Дози фуросеміду в підгрупах Ia та Ib впродовж першого тижня спостереження

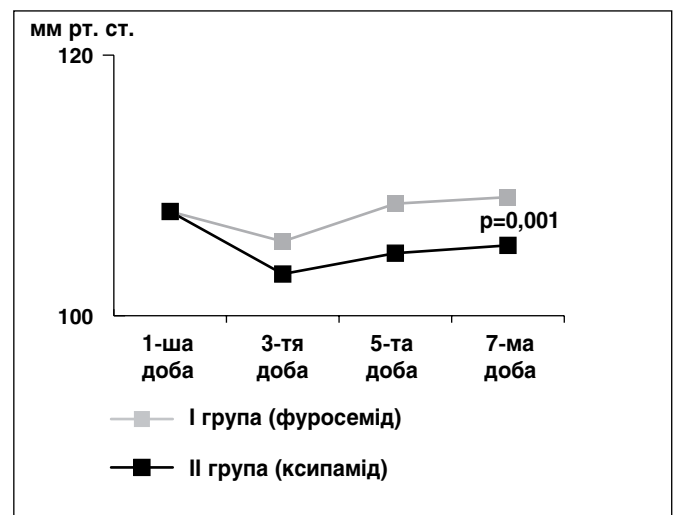


Рис. 5. Динаміка САТ в основних групах досліджених

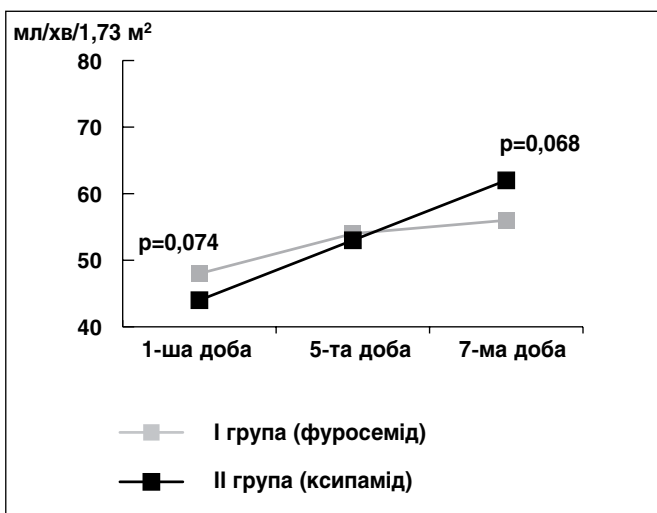


Рис. 6. Динаміка ШКФ у основних групах

Основні групи були зіставні за головними клініко-демографічними показниками та схемами основного лікування (табл. 2).

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 6.0, США (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

### Результати та їх обговорення

Комбінування фуросеміду з ксипамідом 20-40 мг починаючи з 3-ї доби спостереження дало змогу досягти кращої діуретичної відповіді порівняно зі збільшенням доз фуросеміду (рис. 2). Причому достовірно більший об'єм добової сечі спостерігався з моменту приєднання до схеми лікування ксипаміду (рис. 2, 3).

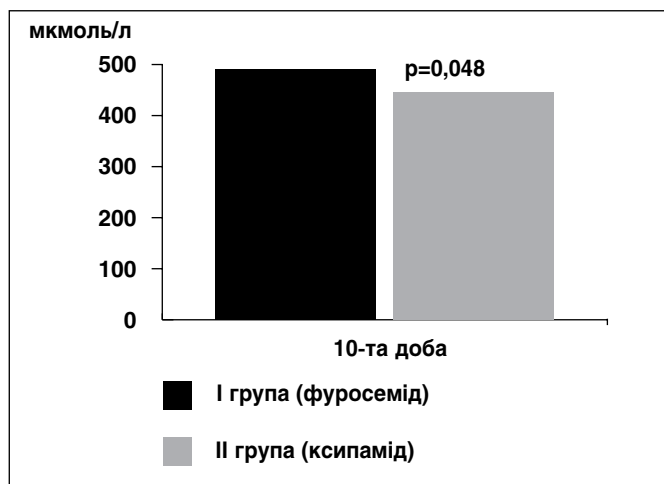


Рис. 7. Рівень СК у крові в основних групах спостереження

У групі ксипаміду спостерігалось менш виражене зниження рівня САТ (рис. 5) під час активної діуретичної терапії, що, можливо, пов'язано з використанням менших внутрішньовенних доз фуросеміду в цій групі пацієнтів.

Покращення ниркової функції (за показником ШКФ) спостерігалось в обох групах, але більш виражене в абсолютних величинах – у групі ксипаміду. Втім, ця різниця не виявилася достовірною (рис. 6).

Наприкінці дослідження рівень СК був достовірно нижчим у групі комбінування ксипаміду зі стабільною дозою фуросеміду порівняно з групою титраційного підвищення доз фуросеміду (рис. 7), попри відсутність достовірної різниці цього показника у вихідному стані ( $p=0,089$ ). Цей факт може розглядатись як підтвердження метаболічної «нейтральності» ксипаміду, продемонстрованої раніше [9]. Подібним чином можна трактувати й відсутність достовірної відмінності між рівнями глюкози крові в основних групах (I та II), обстежених на тлі лікування (рис. 8).

## Висновки

Стратегія приєднання ксипаміду до фуросеміду в пацієнтів із тяжкою декомпенсованою СН і недостатньою діуретичною відповіддю на фуросемід є ефективнішою порівняно зі стратегією подальшого нарощування внутрішньовенних доз фуросеміду.

Порівняно з внутрішньовенною монотерапією фуросемідом комбінування останнього з ксипамідом є безпечнішим, оскільки супроводжується меншим ступенем зниження системного АТ, нижчим рівнем СК у крові, а також застосуванням менших добових доз фуросеміду, що є потенційним чинником зниження ризику побічних ефектів останнього, в тому числі ототоксичного.

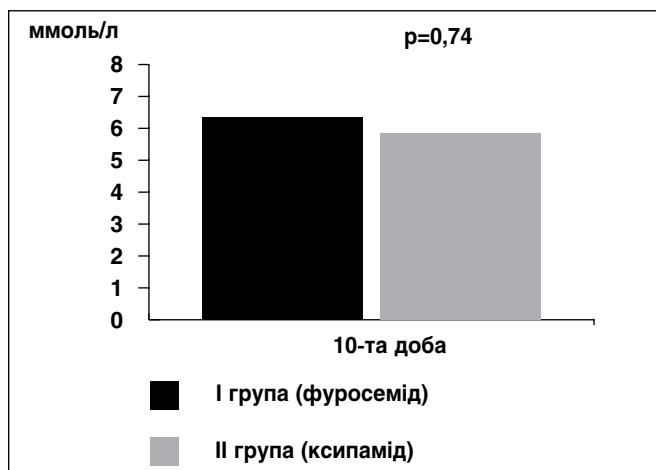


Рис. 8. Рівень глюкози в крові в основних групах спостереження

Результати виконаного дослідження дають змогу рекомендувати ксипамід (Ксипогаму) для більш широкого застосування в лікуванні пацієнтів із СН та рефрактерним набряковим синдромом.

## Література

1. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S., et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* – 2010. – Vol. 12. – P. 239-248.
2. Oliva F., Mortara A., Cacciatore G., et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome // *Europ. J. Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1208-1217.
3. Logeart D., Isnard R., Resche-Rigon M., et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study // *Europ. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15. – P. 465-476.
4. Gheorghiadu M., Vaduganatham M., Bonow R.O., et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes // *Heart Failure Clin.* – 2013. – Vol. 9. – P. 285-290.
5. Амосова К.М., Безродний А.Б., Горда І.І. та ін. Клінічна характеристика хворих із гострою некомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження // *Серце і судини.* – 2015. – № 1. – С. 47-54.
6. Cowie M.R., Anker S.D., Cleland J.G.F., et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization // *Heart Failure.* – 2014. – Vol. 1. – P. 110-145.
7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal Advance Access published, May 2016* (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/19/eurheartj.ewh128>).
8. Діагностика та лікування серцевої недостатності // *Серцева недостатність.* – 2016. – Додаток № 2.
9. Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function // *European Journal of Clinical Pharmacology.* – 1984. – Vol. 26/4. – P. 513-520.
10. Ткач Н.А. Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН // *Сердечная недостаточность.* – 2015. – № 3. – С. 71-75.
11. Leary W., Asmal A., Reyes A. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide // *Current Therapeutic Researcher.* – 1980. – Vol. 27. – P. 16-21.
12. Ткач Н.А. Шляхи подолання тяжкого набрякового синдрому (усна доповідь) // *Науково-практична школа: «Сучасне фармакологічне лікування серцевої недостатності».* – Запоріжжя. – 7 листопада 2017 р.

## Список дослідників – учасників випробування ОКСАМИТ:

**Воронков Л.Г.** – д. мед. н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (керівник);  
**Ткач Н.А.** – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу (відповідальний виконавець);  
**Ляшенко А.В.** – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу;  
**Парашенюк Л.П.** – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу;  
**Дюдіна І.О.** – к. мед. н., н. с.;  
**Ліпкан Н.Г.** – м. н. с.; **Філатова О.Л.** – м. н. с.,  
**Солонович А.С.** – м. н. с.; **Горбачова В.В.** – аспірант;  
**Дудник А.Є.** – аспірант. ■

# Выживание пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при применении инвазивных и консервативных стратегий лечения: результаты метаанализа

**С**ердечная недостаточность (СН) по-прежнему является одной из наиболее частых причин смертности во всем мире [1-4]. С учетом того что в последние годы уровень заболеваемости неуклонно увеличивается, СН представляет серьезную проблему для национальных систем здравоохранения.

Систолическая СН, известная также как СН со сниженной фракцией выброса (СНсФВ), обнаруживается приблизительно в 50% случаев в общей популяции больных с СН [1, 3, 5]. СНсФВ обычно определяется как снижение ФВ левого желудочка (ЛЖ) до  $\leq 40\%$ , при этом 2/3 всех случаев СНсФВ связаны непосредственно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 6]. Повторные продолжительные эпизоды ишемии миокарда приводят к дезадаптивному ремоделированию сердца и накоплению внеклеточного матрикса, что ассоциируется с дилатацией полостей сердца и формированием систолической дисфункции [7]. Предыдущие исследования показали, что улучшение выживаемости пациентов с ИБС и СНсФВ может быть достигнуто путем проведения реваскуляризации с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ) коронарных артерий с дополнительно назначенным медикаментозным лечением [8-10], причем АКШ становится основной рекомендуемой стратегией; хотя существуют и другие потенциальные методы лечения, которые в настоящее время включают чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и медикаментозную терапию. Кроме того, отдельные исследования в области СН были явно недостаточными для того, чтобы сделать выводы, способствующие большей определенности в выработке оптимальной стратегии лечения пациентов с ИБС и СНсФВ [1, 3]. G. Wolff и соавт. в 2017 году опубликовали метаанализ совокупности доказательств, полученных в ходе как рандомизированных, так и обсервационных исследований, оценивающих влияние на смертность доступных вариантов лечения пациентов с СНсФВ и ИБС (АКШ, ЧКВ и медикаментозная терапия).

## Методы исследования

### Источники данных и поиск стратегий лечения

Метаанализ проводился в соответствии с установленными методами, рекомендованными Кокрановским

сотрудничеством [11], и в полном соответствии с заявлением о предпочтительных отчетах, касающихся проведения систематических обзоров и метаанализов в области различных интервенционных вмешательств [12].

### Дизайн исследования, критерии отбора и клинические исходы

Метаанализ был разработан для сравнения следующих стратегий лечения пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ : АКШ, ЧКВ и медикаментозная терапия. Отбирались все рандомизированные или обсервационные исследования, целью которых явилось сравнение по меньшей мере двух из трех стратегий лечения с минимальной продолжительностью наблюдения 12 мес и данными о частоте смерти от всех причин. Не было ограничений отбора исследований в зависимости от языка публикации или статуса статьи. Критерии исключения: 1) период наблюдения за пациентами  $< 12$  мес; 2) отсутствие данных о частоте смерти от всех причин; 3) исследования без группы сравнения.

Первичной конечной точкой была смерть; вторичными конечными точками – инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация и инсульт. Повторной считалась любая процедура реваскуляризации, выполненная более одного раза.

### Извлечение данных и оценка качества

Для поиска использовались самые новые данные для каждого исследования. Два независимых автора, лично не участвовавшие ни в одном из включенных исследований, извлекали и анализировали данные каждого из них в заранее определенной форме. Данные были извлечены и систематизированы в соответствии с принципом intention-to-treat, согласно которому все пациенты получили именно назначенное лечение.

Внутренняя достоверность была независимо оценена двумя исследователями; расхождения между ними решались путем обсуждения с третьим исследователем. Оценка предвзятости проводилась на основе рекомендаций Кокрановского сотрудничества [11]. Также был проведен дополнительный анализ чувствительности для учета различных типов возникающих в ходе исследований ошибок.



### Статистический анализ

Данные представлены в виде исходов «время до события конечной точки». Для метаанализа этих данных более всего подходит такой статистический метод, как расчет отношения шансов (ОШ), учитывающий как количество событий, так и время их возникновения. ОШ и 95% доверительные интервалы (ДИ) были получены в соответствии с анализом выживаемости в каждом исследовании и использовались в качестве сводной статистики. Неоднородность данных оценивалась с помощью кокрановского Q-теста, а статистическая гетерогенность была суммирована с помощью показателя гетерогенности  $I^2$ , который количественно оценивает процент вариации результатов исследования, обусловленный гетерогенностью, а не случайностью [13]. Значения  $I^2 > 50\%$  указывают на значительную гетерогенность. Суммарное ОШ для всех результатов было рассчитано с использованием более консервативной модели типа случай-эффект по методу DerSimonian и Laird [11, 14]. Для проверки результатов общих анализов по первичной конечной точке смертности было проведено три заранее запланированных анализа чувствительности, а именно: 1) только результатов исследований с сопоставимыми группами пациентов (рандомизированных или с попарным подбором пациентов основной и контрольной групп по схожей оценке склонности – propensity score matched); 2) исследований, сравнивающих АКШ с ЧКВ с элютинг-стентом (DES); 3) исследований, опубликованных в 2010 году или позже. Статистическая значимость для суммарных ОШ принималась при значении двустороннего критерия  $P < 0,05$ . Для расчетов было использовано программное обеспечение Comprehensive Meta-Analysis software (v. 2, Biostat, Englewood, NJ, США).

### Результаты

#### Отбор исследований и популяции пациентов

Двадцать одно исследование, опубликованное в период с 1983 по июль 2016 года, было окончательно включено в метаанализ, из которых 16 были доступны в виде полнотекстовых отчетов [10, 15, 16, 18–24, 26, 29–35]. Данные оставшихся 5 исследований были извлечены из резюме [8, 17, 25, 27, 28]. Из 16 191 пациента (средний возраст – 64 года, 79% мужчин) у 7335 применили в качестве лечебной стратегии АКШ, у 4439 – ЧКВ, а 4417 больных получали только медикаментозную терапию. Три исследования с участием 1779 пациентов имели рандомизированный дизайн, а в 6 обсервационных исследованиях ( $n=2611$ ) использовали показатель склонности для сопоставления с контрольной группой или сопоставление типа случай-контроль. Общая популяция рандомизированных и сопоставленных групп состояла из 4410 пациентов. Из статей, в которых были представлены как «сырые» общепопуляционные данные, так и данные сопоставленных популяций [34, 35], эти данные извлекались и включались в общий анализ и анализ чувствительности по отдельности. Медиана наблюдения составила 36 мес. Лишь в минимальном количестве исследований оценивали жизнеспособность миокарда у более чем 50% пациентов.

#### Смертность при проведении АКШ, ЧКВ и медикаментозной терапии

Восемь исследований, из которых два были рандомизированными [21, 31], включали 6896 пациентов и содержали сведения о смертности при проведении АКШ по сравнению с медикаментозной терапией (рис. 1, А). Статистически значимое снижение смертности было обнаружено при применении АКШ: 31,91% (791 случай из 2479 пациентов) по сравнению с медикаментозной терапией: 38,31% (1692 случая из 4417 пациентов; ОШ 0,66; 95% ДИ 0,61–0,72;  $p < 0,001$ ; гетерогенность  $p < 0,001$ ;  $I^2=77\%$ ). Два исследования включали 931 пациента и основывались на сопоставлении эффективности ЧКВ и медикаментозной терапии (рис. 1, Б). Статистически значимое снижение смертности было обнаружено в группе ЧКВ: 34,70% (178 случаев из 513 пациентов) по сравнению с медикаментозной терапией: 46,41% (194 случая из 418 пациентов; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,62–0,85;  $p < 0,001$ ; гетерогенность  $p=0,96$ ;  $I^2=0\%$ ).

Отобрано 16 исследований, включающих результаты 8782 пациентов, и 2 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных сопоставлению эффективности АКШ и ЧКВ (рис. 1, В). Было обнаружено статистически значимое снижение смертности в группе АКШ по сравнению с ЧКВ; частота смертельных исходов составила 18,95% (920 случаев из 4856 пациентов) и 24,45% (960 случаев из 3926 пациентов) в группе АКШ и ЧКВ соответственно (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,75–0,90;  $p < 0,001$ ; гетерогенность  $p=0,01$ ;  $I^2=47\%$ ).

Был выполнен анализ чувствительности, ограниченный рандомизированными или сопоставимыми когортами пациентов. Три исследования ( $n=1779$ ), в которых АКШ сравнивали с медикаментозной терапией [21, 31, 34], подтвердили большую эффективность АКШ (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93;  $p=0,01$ ). Семь исследований [18, 20, 21, 28–30, 35], включающих 2656 пациентов, подтвердили большую результативность АКШ по сравнению с ЧКВ (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96;  $p=0,009$ ). Только в одном небольшом рандомизированном исследовании сравнивали ЧКВ с медикаментозной терапией.

Для учета прогресса в процедурах реваскуляризации и фармакологического вмешательства, достигнутого за последние годы, был проведен анализ чувствительности, включающий только исследования, опубликованные после 2010 года. С этих позиций преимущество в выживаемости при выполнении АКШ по сравнению с медикаментозной терапией было подтверждено в 5 исследованиях [21, 26, 27, 31, 34], включающих 3366 пациентов (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,51–0,86;  $p=0,002$ ), а также большая успешность АКШ против ЧКВ обнаружена в 10 исследованиях [17, 20–22, 25, 27–29, 35], включающих 5279 больных (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,71–0,88;  $p < 0,001$ ).

#### Вторичные конечные точки в группе АКШ против ЧКВ

##### Инфаркт миокарда

Восемь исследований ( $n=5122$ ) содержали данные о первичных и повторных ИМ (рис. 2, А). Выполнение АКШ приводило к статистически значимому

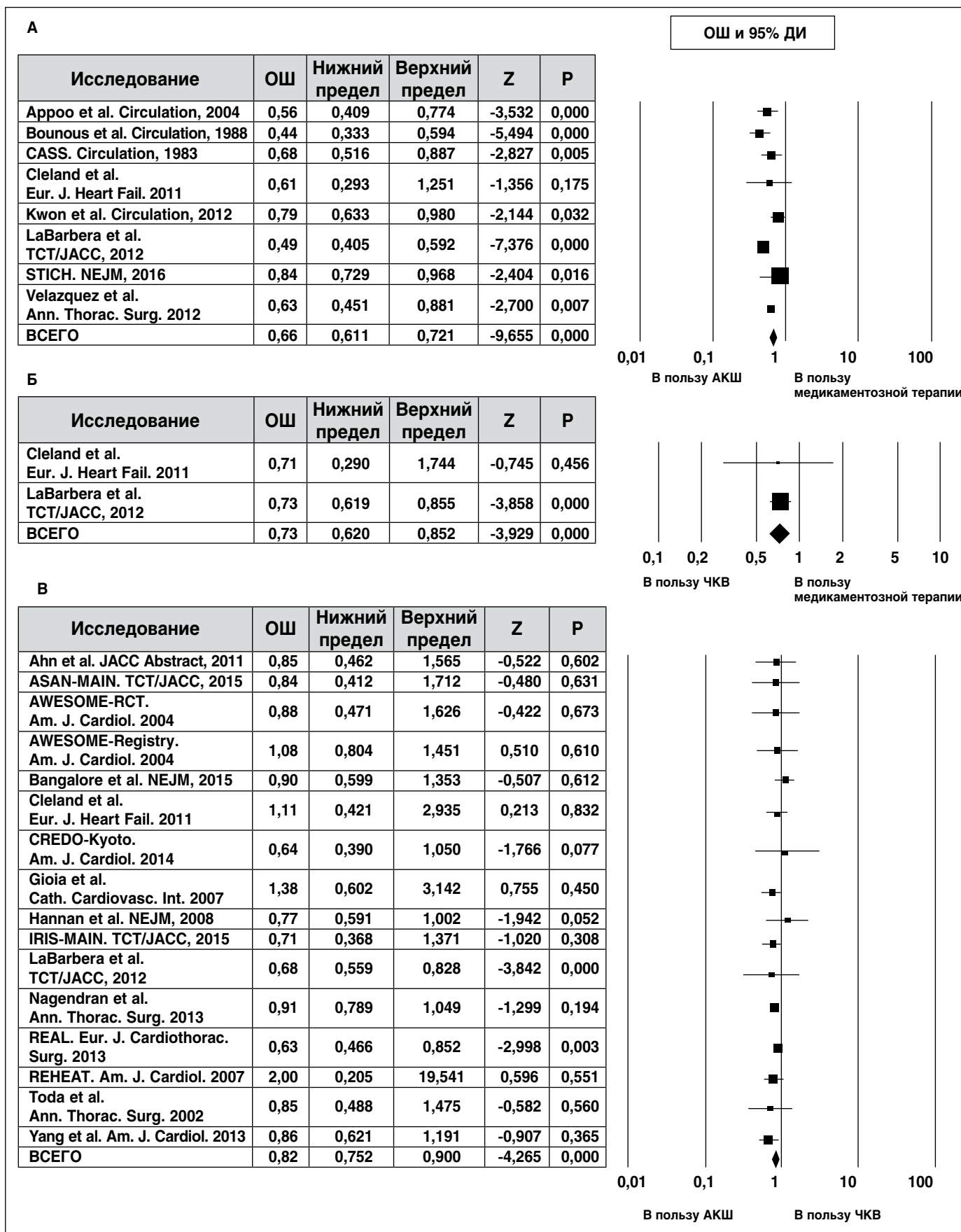


Рис. 1. Индивидуальные и суммарные ОШ смертности по данным исследований, в которых сравнивали:  
 А – АКШ с медикаментозной терапией [8, 10, 16, 21, 26, 27, 31, 32, 34]; Б – ЧКВ с медикаментозной терапией [21, 27];  
 В – АКШ с ЧКВ [15, 17-25, 27-30, 33, 35]

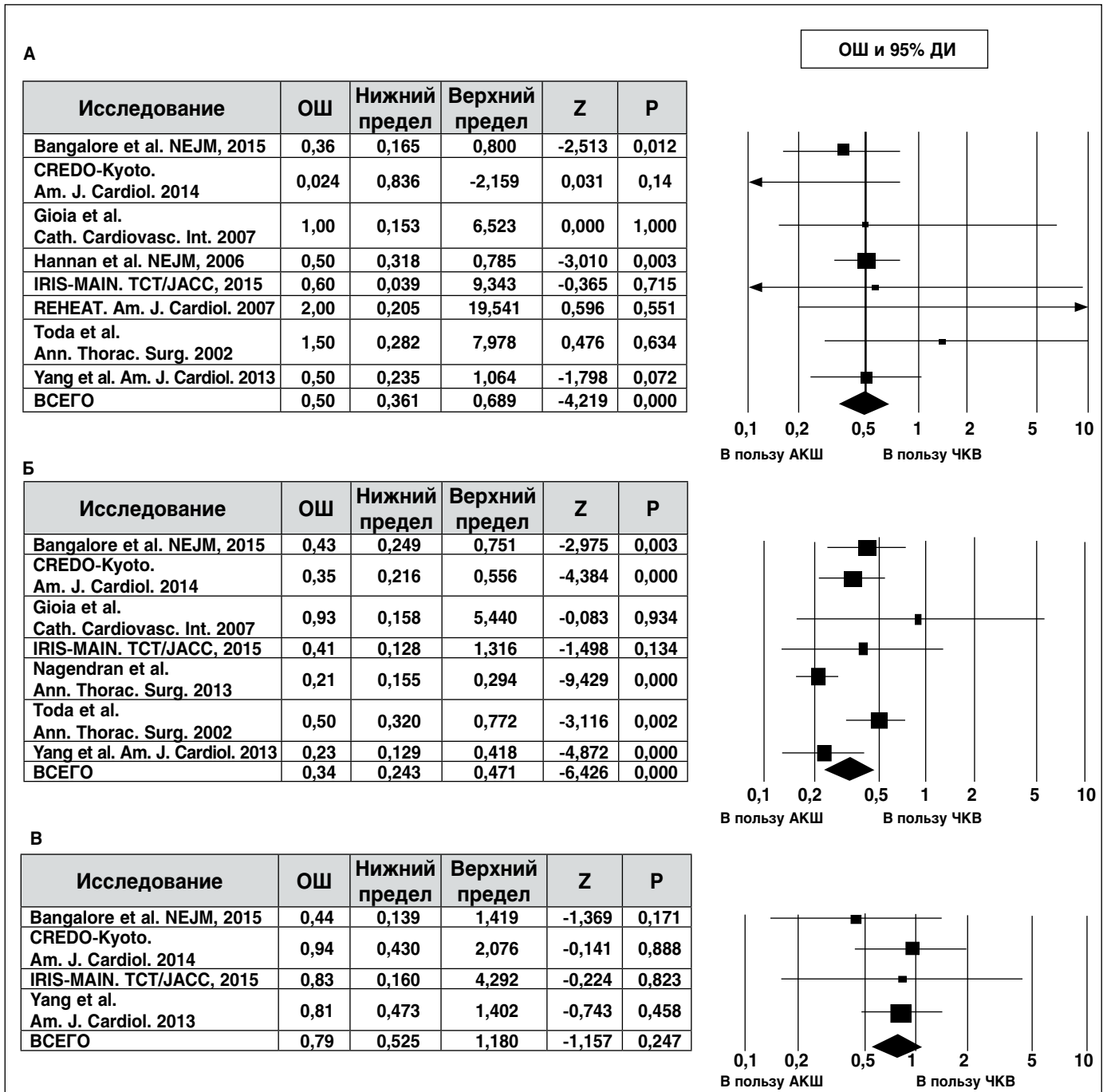


Рис. 2. Индивидуальные и суммарные ОШ для вторичных исходов по данным исследований, в которых сравнивали АКШ и ЧКВ: А – инфаркт миокарда [20, 22-25, 30, 33, 35]; Б – повторные реваскуляризации [20, 22, 23, 25, 28, 33, 35]; В – инсульты [20, 22, 25, 35]

снижению частоты развития ИМ по сравнению с ЧКВ: 2,11% (62 случая из 2938 больных) и 4,26% (93 случая из 2184 больных) в группах АКШ и ЧКВ соответственно (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36-0,68;  $p < 0,001$ ; гетерогенность  $p = 0,51$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

#### Повторная реваскуляризация

Результаты семи исследований ( $n = 3886$ ) представлены в виде отношения рисков (ОР) (рис. 2, Б) [20, 22, 23, 25, 28, 30, 33, 35]. Имела место статистическая достоверность в снижении ОР в группе АКШ по сравнению с ЧКВ; частота повторных реваскуляризаций составила

5,82% (116 случаев из 1991 больного) и 20,74% соответственно (371 случай из 1788 больных; ОШ 0,34; 95% ДИ 0,24-0,7;  $p < 0,001$ ; гетерогенность  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 57\%$ ).

#### Инсульт

Четыре исследования ( $n = 2113$ ) были включены в анализ частоты инсультов (рис. 2, В). Частота инсульта существенно не различалась между двумя группами больных: 5,21% (58 случаев из 1112 больных) среди пациентов, подвергаемых АКШ, и 4,13% (37 случаев из 894 больных) среди пациентов, подвергаемых ЧКВ (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,52-1,18;  $p = 0,24$ ; гетерогенность  $p = 0,76$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

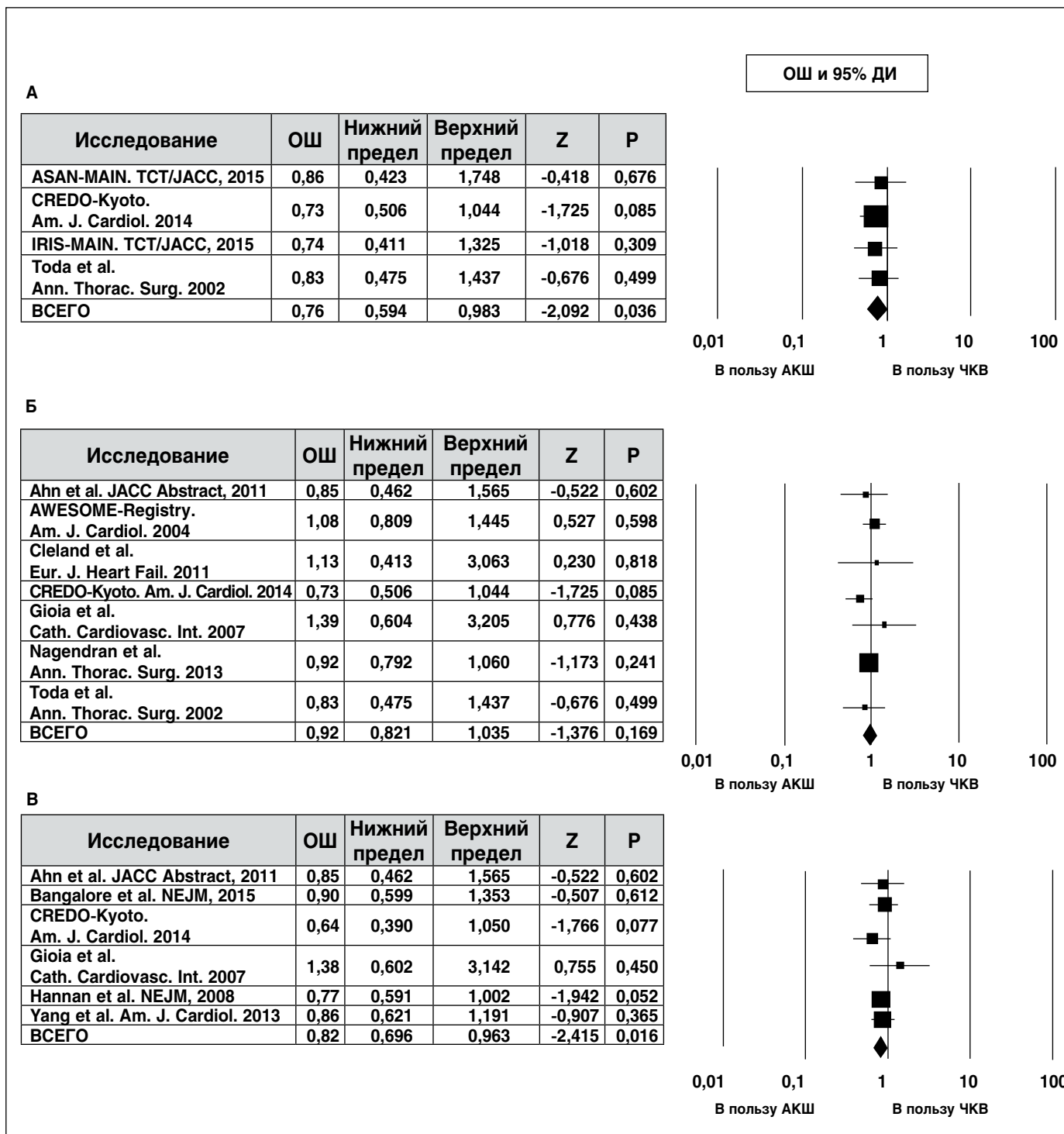


Рис. 3. Индивидуальные и суммарные ОШ смертности по данным исследований, в которых сравнивали АКШ с ЧКВ, с учетом характеристик пациентов и особенностей лечения: А – у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии и/или проксимального стеноза передней нисходящей ветви левой коронарной артерии [17, 22, 25, 33]; Б – у пациентов с трехсосудистым поражением [15, 18, 19, 21-23, 28, 33]; В – в исследованиях, в которых для ЧКВ применялись только элютинг-стенты [15, 20, 22-24, 35]

**АКШ против ЧКВ у пациентов, стратифицированных в зависимости от основного заболевания и особенностей лечения**

Был исследован вопрос: является ли АКШ или ЧКВ предпочтительным методом реваскуляризации

для определенной популяции больных или для пациентов, реваскуляризированных с помощью имплантации элютинг-стента (drug-eluting stent – DES) в группах ЧКВ. В четырех исследованиях (n=987) сообщалось о преобладании стеноза ствола левой коронарной

артерии и/или проксимального стеноза передней нисходящей ветви левой коронарной артерии >50% диаметра в обеих группах наблюдения (рис. 3, А). Частота смертельных исходов существенно снижалась в группе больных, перенесших АКШ, по сравнению с ЧКВ: 17,08% (103 случая из 603 пациентов) и 25,0% (96 случаев из 384 пациентов; ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59-0,98;  $p=0,03$ ; гетерогенность  $p=0,96$ ;  $I^2=0\%$ ).

В семи исследованиях ( $n=2695$ ) было обнаружено преобладание трехсосудистого поражения коронарных артерий (>50% диаметра) в обеих группах больных (рис. 3, Б) [18, 21-23, 28, 33]. Общее количество случаев общей смерти в группах различных реваскуляризационных стратегий достоверно не отличалось между собой: 27,85% (379 случаев из 1361 больного) у пациентов, подвергавшихся АКШ, и 30,51% (407 случаев из 1334 больных) у пациентов, подвергавшихся ЧКВ (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,82-1,03;  $p=0,16$ ; гетерогенность  $p=0,66$ ;  $I^2=0\%$ ).

В шести исследованиях с участием 4827 пациентов в группах ЧКВ использовались только элютинг-стенты (DES), что позволяло сравнить эффективность АКШ с современным ЧКВ (рис. 3, В). Реваскуляризация с помощью АКШ способствовала статистически значимому снижению показателя общей смертности по сравнению с ЧКВ: 13,73% (380 случаев из 2767 больных) и 16,70% (344 случая из 2060 больных; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,69-0,96;  $p=0,01$ ; гетерогенность  $p=0,79$ ;  $I^2=0\%$ ).

### Обсуждение

Существуют потенциальные анатомические и функциональные причины описанных различий в показателях смертности среди когорт пациентов, вовлеченных в анализируемые исследования, которые приведены ниже.

- Полная реваскуляризация чаще может быть достигнута с помощью АКШ, чем с помощью ЧКВ [36]. Полная коронарная реваскуляризация может быть ключевым фактором в улучшении прогноза, в частности у пациентов с высоким риском, связанным с СН ишемического генеза. Несмотря на то что в последние годы в области медикаментозной терапии были достигнуты значительные успехи, результаты клинических исходов, вызванных полной коронарной реваскуляризацией, несопоставимы с теми, которые достигаются за счет медикаментозной терапии в группах пациентов высокого риска со сниженной ФВ.

- У пациентов с СН и ИБС атеросклеротическое поражение коронарных артерий отличается многофокусностью и диффузным характером, что приводит к большей частоте развития ИМ после ЧКВ, чем после АКШ, и к большей потребности в повторных реваскуляризациях [37, 38].

- При АКШ реваскуляризации подвергаются более длинные сегменты эпикардальных коронарных артерий по сравнению с ЧКВ, что может способствовать лучшей проходимости артерий с диффузным поражением при ишемической СН.

- Предполагается, что у пациентов с СНсФВ рестеноз будет более отрицательно влиять на прогноз, чем у пациентов без тяжелой дисфункции миокарда ЛЖ.

- Улучшение выживаемости после АКШ может быть связано с меньшим количеством фатальных желудочковых аритмий или реверсией кардиального ремоделирования. Риск контраст-индуцированной нефропатии после проведения ЧКВ также более высокий в группе пациентов с СНсФВ, что потенциально способствует более высокой частоте смертельных исходов по сравнению с АКШ [39].

Результаты ранних рандомизированных исследований, сравнивающих медикаментозную терапию с АКШ для лечения стабильной стенокардии, не могут быть автоматически экстраполированы на лечение больных ИБС с СН, поскольку это особая популяция, которая в значительной степени исключалась из ранних исследований, посвященных именно процедурам реваскуляризации при стабильной стенокардии [31]. Единственным рандомизированным исследованием, в котором оценивались исходы реваскуляризации у пациентов с СН, является STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), а также его 10-летнее расширение продолжение (STICHES), результаты которого были недавно опубликованы [32]. По аналогичным причинам результаты рандомизированных исследований, сравнивающих ЧКВ с АКШ у пациентов со стабильной ИБС, не позволяют оценить клинические исходы у пациентов с сопутствующей СН. Действительно, только  $\approx 2\%$  пациентов, включенных в исследование SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery), имели ФВ ЛЖ <30% [40]. Более того, Национальный институт сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI) выступил спонсором исследования FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease), в результате которого было установлено, что сопоставимые клинические исходы возникали у пациентов с ФВ ЛЖ <40% при использовании как ЧКВ с имплантацией элютинг-стента (DESs), так и АКШ. Однако только у 32 больных (2,5%) в этом исследовании были зарегистрированы жесткие конечные точки [41].

Таким образом, не вполне достаточно данных рандомизированных исследований, основанных на сопоставлении ЧКВ с АКШ у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ. Действующие рекомендации американских и европейских кардиологических обществ несопоставимы между собой в определении класса рекомендаций и уровня доказательств лечения для пациентов с ИБС с СНсФВ. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют АКШ вместо ЧКВ для пациентов с СНсФВ и ИБС при наличии стенокардии или жизнеспособного миокарда [42]. ЧКВ рекомендовано (класс рекомендации Ib, уровень доказательств C) для пациентов, которые не являются кандидатами для хирургической реваскуляризации, с жизнеспособным миокардом или гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии либо двух-/трехсосудистым поражением коронарных артерий.

Эксперты Американского колледжа кардиологии (ACCF) / Американской ассоциации сердца (АНА)

предлагают более либеральный подход, рекомендуют АКШ или ЧКВ пациентам со стенозом ствола левой коронарной артерии или многососудистым поражением коронарных артерий при наличии стенокардии, а также в случае подходящей для реваскуляризации коронарной анатомии [3]. Однако для пациентов с тяжелыми нарушениями функции ЛЖ и ИБС при отсутствии стенокардии рекомендуется только АКШ в качестве альтернативы медикаментозной терапии, даже при отсутствии жизнеспособного миокарда (класс рекомендации IIb, уровень доказательств B) [3]. Несоответствие между рекомендациями, происходящее из отсутствия доказательств, полученных в результате проведения адекватных рандомизированных исследований, бросает вызов врачам при выборе оптимальной стратегии лечения [1, 3, 42, 43].

G. Wolff и соавт. отмечают, что результаты, полученные на основе метаанализа, хорошо согласуются с результатами исследований STICH, которые однозначно поддерживают необходимость выполнения хирургической реваскуляризации в группе пациентов высокого риска. Данные метаанализа содержат новую информацию об эффективности ЧКВ и медикаментозной терапии у данной категории пациентов, которая свидетельствует, что реваскуляризация, независимо от ее вида, может улучшить клинические исходы у этих больных. Более того, метаанализ расширил базу данных о влиянии хирургической и чрескожной реваскуляризации на отдаленный прогноз. Согласно результатам метаанализа Wolff и соавт. и данным исследования STICH хирургическое вмешательство следует рассматривать как предпочтительный вид реваскуляризации у пациентов высокого риска, особенно после предшествующей ЧКВ. Сравнение результатов АКШ и ЧКВ у пациентов с СНсФВ показало значительное превосходство АКШ в отношении выживаемости. Низкая гетерогенность и относительно узкие 95% ДИ указывают на хорошую согласованность результатов, которые оставались статистически значимыми в субанализах для АКШ и ЧКВ с использованием элютинг-стентов (DES). Однако АКШ продемонстрировало меньшие преимущества в снижении смертности по сравнению с ЧКВ, чем при сравнении с медикаментозной терапией. Это соответствует выводам метаанализа о преимуществах ЧКВ перед медикаментозной терапией. В субанализе вторичных конечных точек метаанализа обнаружено существенное снижение риска ИМ и потребности в повторных реваскуляризациях в группе АКШ по сравнению с ЧКВ.

Стеноз ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение коронарных артерий давно являются показаниями к проведению АКШ, а не ЧКВ, из-за явного преимущества АКШ. Однако после недавно завершившихся трех рандомизированных клинических исследований (LE MANS – Left Main Coronary Artery Stenting [44], SYNTAX [45] и PRECOMBAT – Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease [46]) и последующего метаанализа [47]

возникло предположение, что выполнение интервенционной реваскуляризации с использованием современных стентов в среднесрочной перспективе может быть сопоставимо с АКШ по снижению смертности, уменьшает риск развития инсульта, но ассоциируется с большей потребностью в повторной реваскуляризации. Таким образом, руководства по реваскуляризации [42, 43] расширили показания к проведению ЧКВ при стабильной ИБС, оставив единственную рекомендацию по АКШ для случаев сложной коронарной анатомии с высокими показателями SYNTAX или сахарным диабетом [41, 48].

Результаты метаанализа Wolff и соавт. показывают, что хирургическую реваскуляризацию у пациентов с СНсФВ следует рассматривать как предпочтительную стратегию со значительными преимуществами в выживании у пациентов с левым основным / проксимальным левым передним нисходящим поражением и количественным, но незначительным снижением смертности у пациентов с трехсосудистым поражением.

Другим важным результатом метаанализа является то, что значительное улучшение выживаемости в группе АКШ по сравнению с группой медикаментозной терапии или ЧКВ отмечено в основном у пациентов без предшествующего анализа жизнеспособности миокарда. Показания к реваскуляризации у пациентов с СНсФВ чаще всего основаны на клинических симптомах, например стенокардии или декомпенсации. Клиническое значение оценки жизнеспособности миокарда для определения соотношения преимущества/риск при подготовке к реваскуляризации остается не вполне определенным. Лишь в немногих исследованиях обнаружена возможная польза этой диагностической процедуры [49], хотя действующие рекомендации обычно рассматривают ее как рациональный подход [1, 3]. Европейские рекомендации не предполагают выполнения реваскуляризации с помощью АКШ или ЧКВ у пациентов без стенокардии или при отсутствии доказательств жизнеспособности миокарда [1, 40]. В Американских рекомендациях, использующих дифференцированный подход, АКШ относится к уровню рекомендаций IIb независимо от жизнеспособности миокарда [3]. В метаанализе Wolff и соавт. показано явное преимущество в выживании для методов реваскуляризации (АКШ, а также ЧКВ) по сравнению с медикаментозной терапией, и это преимущество в значительной степени независимо от состояния жизнеспособности миокарда. Таким образом, результаты метаанализа соответствуют в этом отношении действующим американским рекомендациям и свидетельствуют в пользу минимизации роли оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС с СНсФВ.

В заключение необходимо отметить, что результаты этого метаанализа подтверждают преимущества хирургической реваскуляризации перед медикаментозной терапией в отношении снижения смертности у пациентов с СН и ИБС. Эти данные будут способствовать обновлению международных рекомендаций по хирургической реваскуляризации у пациентов высокого риска.

## Выводы

Данные метаанализа Wolff и соавт. свидетельствуют о том, что реваскуляризация, независимо от ее вида, по сравнению с медикаментозной терапией значительно улучшает выживаемость и другие клинические исходы у пациентов с ФВ  $\leq 40\%$  и ИБС. АКШ представляется наиболее благоприятным вариантом реваскуляризации в этой ситуации, хотя ЧКВ может иметь свои преимущества в определенных когортах пациентов и в особых клинических ситуациях. Тщательная оценка перипроцедурного риска и обсуждение оптимальной стратегии лечения являются обязательными и рекомендуются в соответствии с действующими клиническими руководствами. В будущем необходимы дополнительные рандомизированные исследования для дальнейшей оценки наиболее благоприятного типа лечения пациентов высокого риска.

По материалам статьи G. Wolff et al. *Circ. Heart Fail.* 2017; 10: e003255.

<http://circheartfailure.ahajournals.org>

Подготовил: профессор **А.Е. Березин**  
(Запорожский государственный медицинский университет)

## Коментарій

Прокомментировать результаты метаанализа G. Wolff и соавт. мы попросили **главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения Украины по специальности «Хирургия сердца и магистральных сосудов у взрослых», заместителя главного врача ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук Константина Владимировича Руденко.**

— Итак, мы располагаем сегодня данными метаанализа, который был разработан для сравнения трех стратегий – АКШ, ЧКВ и медикаментозной терапии в лечении пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ . Метаанализ был масштабным и включил 21 исследование, опубликованные в период с 1983 по июль 2016 года. Таким образом, работа G. Wolff и соавт. представляет собой самую большую базу данных исходов после хирургической реваскуляризации, ЧКВ или медикаментозного лечения пациентов с СНсФВ и ИБС. Авторы метаанализа запланировали жесткую первичную конечную точку – смерть; вторичными конечными точками были ИМ, повторная реваскуляризация и инсульт.

Процедура АКШ в очередной раз продемонстрировала преимущества в выживаемости пациентов по сравнению с медикаментозной терапией, и это было подтверждено в 5 исследованиях, включавших 3366 пациентов. Примечательно также, что в 10 исследованиях, включавших 5279 больных, была обнаружена большая эффективность АКШ по сравнению с ЧКВ. Таким образом, процедура АКШ, несмотря на все более широкое внедрение инвазивных мето-

дов реваскуляризации коронарных артерий, остается методом выбора во многих ситуациях. Полученные данные демонстрируют возможности использования дифференцированного подхода к выбору метода реваскуляризации в зависимости от локализации стеноза коронарных артерий.

Нельзя не согласиться с авторами метаанализа, которые сделали следующие выводы:

1) реваскуляризация с помощью АКШ или ЧКВ значительно улучшает долгосрочную выживаемость по сравнению с медикаментозной терапией;

2) АКШ демонстрирует значительное преимущество перед ЧКВ в отношении выживаемости, которое сохраняется у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии / проксимальным стенозом передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, а также в исследованиях, проведенных после появления элuting-стентов (DES);

3) АКШ по сравнению с ЧКВ способствует значительному снижению риска развития ИМ или потребности в проведении повторной реваскуляризации, хотя и с более высокой частотой развития инсульта.

Наиболее интересный вывод данного исследования заключается в том, что значительное снижение смертности наблюдается не только у пациентов с классическим показанием к хирургической реваскуляризации (стеноз ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение коронарных артерий), но, возможно, у всех пациентов с клиническими признаками ИБС и нарушением функции ЛЖ. Кроме того, хирургическую реваскуляризацию следует рассматривать как предпочтительный вид реваскуляризации у пациентов высокого риска, особенно после предшествующей ЧКВ.

Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что в действующих международных клинических соглашениях должны быть обновлены рекомендации, касающиеся показаний для проведения АКШ по сравнению с ЧКВ или медикаментозной терапией с более высоким классом и уровнем доказательности.

## Литература

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwitter J., Seferovic P., Stepińska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787-1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Despres J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Willey J.Z., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131: e29-e322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R.,

- Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L.; American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 128: e240-e327. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
4. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007; 93: 1137-1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
  5. Owan T.E., Redfield M.M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; 47: 320-332.
  6. Gheorghiadu M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*, 1998; 97: 282-289.
  7. Sutton M.G., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2981-2988.
  8. Bounous E.P., Mark D.B., Pollock B.G., Hlatky M.A., Harrell F.E. Jr., Lee K.L., Rankin J.S., Wechsler A.S., Pryor D.B., Califf R.M. Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1988; 78 (3 pt 2): 1151-1157.
  9. Killip T., Passamani E., Davis K. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation*, 1985; 72 (6 pt 2): V102-V109.
  10. Alderman E.L., Fisher L.D., Litwin P., Kaiser G.C., Myers W.O., Maynard C., Levine F., Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*, 1983; 68: 785-795.
  11. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions / Cochrane Community (Beta)* [Internet]. 2011. <http://community.cochrane.org/handbook>. Accessed May 2, 2016.
  12. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 2009; 339: b2700.
  13. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003; 327: 557-560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
  14. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials*. 1986; 7: 177-188.
  15. Ahn J.-M., Oh J.-H., Sun B.J., Cho S.W., Kim Y.R., Lee C.H., Hwang K.W., Song H., Kim W.J., Lee J.Y., Kang S.J., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Park S.W., Park S.J. Comparisons of drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting for patients with multi-vessel disease and severely compromised ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2011; 8 (suppl): 87A.
  16. Appoo J., Norris C., Merali S., Graham M.M., Koshal A., Knudtson M.L., Ghali W.A. Long-term outcome of isolated coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2004; 110 (11 suppl. 1): II13-II. doi: 10.1161/01.CIR.0000138345.69540.ed. Downloaded from <http://circheartfailure.ahajournals.org> by guest on November 1, 2017.
  17. Kim M.S., Kang S.H., Park H., Bae B.J., Cheon S.S., Roh J.H., Lee P.H., Chang M., Park H.W., Yoon S.H., Ahn J.M., Park D.W., Kang S.J., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Park S.W., Park S.J. Left main revascularization for patients with reduced left ventricular ejection fraction; comparison of outcome after PCI versus CABG from ASAN-MAIN registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (suppl): S18.
  18. Sedlis S.P., Ramanathan K.B., Morrison D.A., Sethi G., Sacks J., Henderson W.; Department of Veterans Affairs Cooperative Study No. 385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME) Investigators. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 118-120. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.041.
  19. Morrison D.A., Sethi G., Sacks J., Henderson W., Grover F., Sedlis S., Esposito R., Ramanathan K., Weiman D., Saucedo J., Antakli T., Paramesh V., Pett S., Vernon S., Birjiniuk V., Welt F., Krucoff M., Wolfe W., Lucke J.C., Mediratta S., Booth D., Barbieri C., Lewis D.; Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No. 385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 143-149. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01366-3.
  20. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1213-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1412168.
  21. Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N., Arrow Y., Ball S.G., Bonser R.S., Chattopadhyay S., Norell M.S., Pennell D.J., Senior R. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 227-233. doi: 10.1093/eurjhf/hfq230.
  22. Marui A., Kimura T., Nishiwaki N., Mitsudo K., Komiya T., Hanyu M., Shiomi H., Tanaka S., Sakata R.; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 50\%$  versus  $> 50\%$  (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 988-996. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.007.
  23. Gioia G., Matthai W., Gillin K., Dralle J., Benassi A., Gioia M.F., White J. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: outcome comparison of drug-eluting stent implantation versus coronary artery by-pass grafting. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2007; 70: 26-33. doi: 10.1002/ccd.21072.
  24. Hannan E.L., Wu C., Walford G., Culliford A.T., Gold J.P., Smith C.R., Higgins R.S., Carlson R.E., Jones R.H. Drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 331-341. doi: 10.1056/NEJMoa071804.
  25. Park H.-S., Roh J.-H., Lee P.H., Chang M., Yoon S.-H., Ahn J.-M., Lee B.-K., Kang S.-J., Park D.-W., Lee S.-W., Kim Y.-H., Lee C.W., Park S.-W., Park S.-J. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease with reduced left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (suppl): B196-B197.
  26. Kwon D.H., Hachamovitch R., Popovic Z.B., Starling R.C., Desai M.Y., Fortuna D., Lytle B.W., Marwick T.H. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation*, 2012; 126 (11 suppl. 1): S3-S8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084434.
  27. LaBarbera M., Hui P., Shaw R. Coronary artery disease in patients with reduced left ventricular systolic function treated with medicine, surgery, or percutaneous coronary intervention: a retrospective review of outcomes within a multicenter healthcare system. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: B107.
  28. Nagendran J., Norris C.M., Graham M.M., Ross D.B., Macarthur R.G., Kieser T.M., Maitland A.M., Southern D., Meyer S.R.; APPROACH Investigators. Coronary revascularization for patients with severe left ventricular dysfunction. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96: 2038-2044. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.052.
  29. Fortuna D., Nicolini F., Guastaroba P., De Palma R., Di Bartolomeo S., Saia F., Pacini D., Grilli R.; RERIC (Regional Registry of Cardiac Surgery); REAL (Regional Registry of Coronary Angioplasties) Investigators. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: a comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44: e16-e24. doi: 10.1093/ejcts/ezt197.
  30. Buszman P., Szkrobka I., Gruszka A., Parma R., Tendera Z., Lesko B., Wilczynski M., Bochenek T., Wójcikowski W., Bochenek A., Tendera M. Comparison of effectiveness of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 36-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.056.
  31. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I.S., Pohost G., Gradinac S., Abraham W.T., Yui M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M.C., O'Connor C.M., Panchavinnin P., She L., Bonow R.O., Rankin G.R., Jones R.H., Rouleau J.L.; STICH Investigators. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1607-1616. doi: 10.1056/NEJMoa1100356.
  32. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H., Al-Khalidi H.R., Hill J.A., Panza J.A., Michler R.E., Bonow R.O., Doenst T., Petrie M.C., Oh J.K., She L., Moore V.L., Desvigne-Nickens P., Sopko G., Rouleau J.L.; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1511-1520. doi: 10.1056/NEJMoa1602001.
  33. Toda K., Mackenzie K., Mehra M.R., DiCorte C.J., Davis J.E., McFadden P.M., Ochsner J.L., White C., Van Meter C.H. Jr. Revascularization in severe ventricular dysfunction (15% < OR = LVEF < OR = 30%): a comparison of bypass grafting and percutaneous intervention. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 2082-2087. discussion 2087.
  34. Velazquez E.J., Williams J.B., Yow E., Shaw L.K., Lee K.L., Phillips H.R., O'Connor C.M., Smith P.K., Jones R.H. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93: 523-530. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.064.
  35. Yang J.H., Choi S.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H., Jeong D.S., Sung K., Kim W.S., Lee Y.T., Gwon H.C. Long-term outcomes of drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass grafting for patients with coronary artery disease and chronic left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 623-629. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.04.035.
  36. Schwann T.A., Engoren M., Bonnell M., Clancy C., Habib R.H. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94: 1485-1491. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.029.
  37. Navarese E.P., Kowalewski M., Kandzari D., Lansky A., Gorny B., Koltowski L., Waksman R., Berti S., Musumeci G., Limbruno U., van der Schaaf R.J., Kelm M., Kubica J., Suryapranata H. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. *Open Heart*, 2014; 1: e000064. doi: 10.1136/openhrt-2014-000064.
  38. Navarese E.P., Tandjung K., Claessen B., Andreotti F., Kowalewski M., Kandzari D.E., Kereiakes D.J., Waksman R., Mauri L., Meredith I.T.,



- Finn A.V., Kim H.S., Kubica J., Suryapranata H., Aprami T.M., Di Pasquale G., von Birgelen C., Kedhi E. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f6530.
39. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M., Bellomo R., Berl T., Bobek I., Cruz D.N., Daliento L., Davenport A., Haapio M., Hillege H., House A.A., Katz N., Maisel A., Mankad S., Zanco P., Mebazaa A., Palazzuoli A., Ronco F., Shaw A., Sheinfeld G., Soni S., Vescovo G., Zamperetti N., Ponikowski P.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 703-711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.
40. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J., Stahle E., Feldman T.E., van den Brand M., Bass E.J., Van Dyck N., Leadley K., Dawkins K.D., Mohr F.W.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961-972. doi: 10.1056/NEJMoa0804626.
41. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., Siami F.S., Dangas G., Mack M., Yang M., Cohen D.J., Rosenberg Y., Solomon S.D., Desai A.S., Gersh B.J., Magnuson E.A., Lansky A., Boineau R., Weinberger J., Ramanathan K., Sousa J.E., Rankin J., Bhargava B., Buse J., Hueb W., Smith C.R., Muratov V., Bansilal S., King S. 3<sup>rd</sup>, Bertrand M., Fuster V.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2375-2384. doi: 10.1056/NEJMoa1211585. Downloaded from <http://circheartfailure.ahajournals.org/> by guest on November 1, 2017.
42. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J*. 2014; 35: 2541-2619.
43. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G., Fletcher B.J., Fonarow G.C., Lange R.A., Levine G.N., Maddox T.M., Naidu S.S., Ohman E.M., Smith P.K. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2014; 130: 1749-1767. doi: 10.1161/CIR.0000000000000095.
44. Buszman P.E., Kiesz S.R., Bochenek A., Peszek-Przybyla E., Szkrobka I., Debinski M., Bialkowska B., Dudek D., Gruszka A., Zurakowski A., Milewski K., Wilczynski M., Rzeszutko L., Buszman P., Szymaszal J., Martin J.L., Tendera M. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 538-545. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.054.
45. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stahle E., Colombo A., Mack M.J., Holmes D.R., Torracca L., van Es G.A., Leadley K., Dawkins K.D., Mohr F. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*, 2010; 121: 2645-2653. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.899211.
46. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W., Yun S.C., Ahn J.M., Song H.G., Lee J.Y., Kim W.J., Kang S.J., Lee S.W., Lee C.W., Park S.W., Chung C.H., Lee J.W., Lim D.S., Rha S.W., Lee S.G., Gwon H.C., Kim H.S., Chae I.H., Jang Y., Jeong M.H., Tahk S.J., Seung K.B. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1100452.
47. Bittl J.A., He Y., Jacobs A.K., Yancy C.W., Normand S.L.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*, 2013; 127: 2177-2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646.
48. Verma S., Farkouh M.E., Yanagawa B., Fitchett D.H., Ahsan M.R., Ruel M., Sud S., Gupta M., Singh S., Gupta N., Cheema A.N., Leiter L.A., Fedak P.W., Teoh H., Latter D.A., Fuster V., Friedrich J.O. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1: 317-328. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70089-5.
49. Ling L.F., Marwick T.H., Flores D.R., Jaber W.A., Brunken R.C., Cerqueira M.D., Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization ischemia versus hibernating myocardium. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6: 363-372. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000138. ■

# Гормональний гомеостаз та його взаємозв'язок із морфофункціональним станом серцево-судинної системи у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду

Л.М. Єна, В.О. Ярош, В.О. Артеменко, Г.М. Христофорова  
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», м. Київ

**Х**ронічна серцева недостатність (ХСН) зі збереженою фракцією викиду (ХСНзФВ) є синдромом із гетерогенністю патогенезу. В популяційному аспекті найвагомий внесок у її поширеність належить артеріальній гіпертензії (АГ) і формуванню концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) із притаманною їй перебудовою ультраструктури міокарда. Важливу роль у розвитку ХСН відводять віковим змінам організму, в тому числі характерному для пізнього онтогенезу перерозподілу жирової тканини (накопичення вісцерального жиру на тлі зменшення підшкірного), пов'язаному з формуванням інсулінорезистентності, розвитком системного запалення, порушенням ендотеліальної функції, проатерогенними зрушеннями в ліпідному спектрі, наростанням протромботичного потенціалу крові. Зв'язок між АГ, атерогенезом та інсулінорезистентністю не випадковий, а визначається спільністю патофізіологічних механізмів. Це, зокрема, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, дисфункція в системі мінералокортикоїди-глюкокортикоїди [14, 15, 29].

Метою дослідження було визначення гормонального статусу – рівнів мозкового натрійуретичного пропептиду (Nt-proMНУП), альдостерону, кортизолу, інсуліну та їхніх зв'язків із функціональним станом, антропометричними показниками й параметрами морфофункціонального стану серця та вазомоторної функції судинного ендотелію у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) і початковими стадіями ХСНзФВ.

## Обстежені контингенти та методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 120 хворих на ГХ II стадії з АГ 2 та 3 ступенів віком від 60 до 79 років, що перебували на лікуванні у відділенні клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України». На підставі клінічних симптомів, які свідчать про наявність СН, і даних

ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження хворі були рандомізовані у дві групи. До першої групи включено хворих на ГХ без клінічних ознак ХСН (n=30), до другої – на ГХ, ускладнену ХСНзФВ ЛШ (n=90).

Критеріями виключення були вроджені й набуті вади серця, інфаркт міокарда в анамнезі, нестабільна стенокардія, фібриляція передсердь, вторинні АГ, ХСН I та IV функціонального класу (ФК) за NYHA з ФВ ЛШ <40%, неконтрольована АГ, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія (хронічні легеневі захворювання з тяжкою дихальною недостатністю, захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки в стадії декомпенсації, хронічна хвороба нирок зі значеннями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, некомпенсований цукровий діабет), психічні та/або онкологічні захворювання, клінічно значущі зміни лабораторних аналізів.

Діагноз ГХ та ХСН встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторних та інструментальних методів дослідження, після виключення симптоматичних АГ відповідно до настанови, рекомендованої Асоціацією кардіологів України, з профілактики та лікування АГ [1] і з діагностики та лікування ХСН [2]. Стадії ХСН встановлювали за класифікацією М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка (1935), ФК – згідно з критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964).

Обстеження пацієнтів проводилося за єдиною програмою після підписання ними інформованої згоди та включало на етапі скринінгу ретельне вивчення анамнезу захворювання, проведення фізикального огляду та антропометричного дослідження – вимірювання ваги, зросту, окружності талії (ОТ) і стегон (ОС) із розрахунком індексу маси тіла (ІМТ).

Оцінка ФК хворих на ХСН проводилася за результатом тесту 6-хвилинної ходьби [8].

Двовірна ЕхоКГ і доплерографічне дослідження проводилися на апараті Xario SSA-660A фірми

Toshiba (Японія) з використанням датчика PST-30BT 3 та 7,5 МГц за стандартною методикою з опцією тканинної доплерографії [4, 6]. Визначали та розраховували такі показники: систолічний розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-систолічний (КСР) і кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщина задньої стінки (ТЗС) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП), маса міокарда (ММ) і ФВ ЛШ, систолічний артеріальний тиск у легеневої артерії (САТ<sub>ЛА</sub>) [5]. Діастолічна функція ЛШ оцінювалася з урахуванням показників трансмітрального потоку (співвідношення максимальної швидкості раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ – Е/А), а також показників, отриманих при тканинній доплерографії (середня септально-латеральна швидкість ранньої (Е') та пізньої (А') діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана) та співвідношення Е/Е', що відіграє важливу роль у визначенні тиску наповнення ЛШ [2, 19].

Для встановлення діагнозу ХСНзФВ відповідно до рекомендацій поряд із симптомами ХСН урахували рівні Nt-proMНУП >125 пг/мл, значення ФВ ЛШ >40% і наявність одного додаткового критерію: серед структурних – ГЛШ або індекс об'єму ЛП (ЮЛП) >34 мл/м<sup>2</sup>, серед функціональних – співвідношення Е/Е' ≥13 ум. од. або середнє значення септально-латеральної швидкості руху мітрального кільця Е' <9 см/с [2, 21].

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за методикою D. Celermajer у сучасній модифікації D.H. Thijssen [7, 27].

Забір зразків венозної крові проводився натще в ранковий час (до 9-ї години ранку) з визначенням концентрації креатиніну, глюкози, сечової кислоти, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ЛПНЦ) та високої щільності (ХС ЛПВЦ) і гормонів. Рівень Nt-proMНУП – N-кінцевого фрагмента МНУП визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Biomedica (Німеччина). Визначення рівнів альдостерону проводили за допомогою тест-систем виробництва DRG Aldosterone ELISA, DRG International Inc., США (нормальні значення в положенні лежачи становлять 50,9-157,5 пг/мл, у положенні стоячи – 52,5-231,4 пг/мл), інсуліну – DRG Insulin ELISA, DRG Diagnostics GmbH, Німеччина (нормальні значення в діапазоні 2-25 мкОд/мл) і кортизолу – «СтероидИФА-кортизол», «Алкор Био», Російська Федерація (нормальні значення для здорових осіб – 150-660 нмоль/л).

Для визначення інсулінорезистентності розраховували НОМА-індекс (референтні значення <3 ум. од.) за формулою [18]:

*концентрація глюкози в крові (ммоль/л) × концентрація інсуліну в крові (мкОд/л) / 22,5*

ШКФ оцінювали за розрахунком кліренсу креатиніну згідно з формулою СКД-ЕРІ [16].

Аналіз і статистична обробка результатів проведені за допомогою програмного пакета Statistica 6.1 for Windows. Вибір методів статистичної обробки визначався типом вихідних даних і характеристиками розподілу параметричних і непараметричних ознак, що вивчалися. Розраховувалися середні величини (М), їхні середні стандартні похибки (m). Порівняльний статистичний аналіз між двома сукупностями проводили параметричним (t-критерій Стьюдента для пов'язаних і непов'язаних вимірювань) і непараметричними ( $\chi^2$  Пірсона, Колмогорова-Смірнова, Манна-Уїтні та Вілкоксона) методами. Наявність взаємозв'язків між окремими показниками встановлювали, застосовуючи кореляційний аналіз. При значеннях  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично достовірними.

### Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених становив  $67,7 \pm 1,4$  року в групі з неускладненою ГХ та  $69,6 \pm 1,5$  року в групі ХСНзФВ; пацієнти обох груп були зіставні за віком і статтю. Хворі обох груп мали підвищений ІМТ –  $29,5 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup> у групі ГХ та  $31,5 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> у групі ХСН. Лише в 6 (6,7%) хворих на ХСНзФВ зареєстровано нормальний ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> на відміну від 5 (16,7%) хворих на ГХ; надмірну вагу з ІМТ від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> відзначали у 34 (37,8%) та 9 (30,0%) хворих вищезазначених груп, ожиріння 1 ступеня – у 26 (28,9%) та 16 (53,3%) хворих відповідно. Ожиріння 2 та 3 ступеня виявляли лише в групі ХСНзФВ – відповідно у 18 (20%) та 6 (6,7%) пацієнтів. При цьому значення ОТ були достовірно вищими у хворих на ХСНзФВ ( $102,0 \pm 1,4$  см) порівняно з хворими на ГХ ( $97,1 \pm 1,2$  см), що свідчить про абдомінальний тип ожиріння. За частотою виявлення цукрового діабету 2 типу досліджувані групи достовірно не відрізнялися.

У всіх пацієнтів із ХСН та ФВ ЛШ >40% із найбільшою частотою реєструвалися ГЛШ – у 93,3% і зменшення середньої септально-латеральної швидкості (Е') – у 92,2%, що виявилось превалюючим поєднанням додаткових критеріїв незалежно від статі. При цьому в 6,7% хворих, що мали концентричне ремоделювання ЛШ, поєднання додаткових критеріїв ХСНзФВ різнилося залежно від статі. Так, значення Е' <9 см/с у хворих жіночої статі в 66,7% випадків виявлялися в поєднанні зі значеннями Е/Е' ≥13 ум. од., тоді як для хворих чоловічої статі характерним було поєднання зі збільшеним ЮЛП.

Поряд із підвищеним індексом ММ (ІММ) ЛШ у хворих на ХСН порівняно з пацієнтами з ГХ реєструвалися збільшення розмірів ЛП, товщини стінок ЛШ, порушення діастолічної функції ЛШ, зростання САТ<sub>ЛА</sub> та зменшення ступеня ЕЗВД (табл. 1).

Як видно з таблиці 2, у хворих на ХСН порівняно з пацієнтами з неускладненою ГХ вірогідно підвищена концентрація в крові Nt-proMНУП – майже у 2,5 раза. У всіх хворих на ХСН вона перевищувала граничний рівень – 125 пг/мл [2, 21].

Як відомо, зростання концентрацій НУП та Nt-proMНУП відбувається зі зростанням тяжкості СН [23]. Наші результати засвідчують, що це характерно й для гіпертензивного типу ХСНзФВ на ранніх її етапах: коефіцієнт кореляції  $r$  між концентрацією Nt-proMНУП і дистанцією 6-хвилинної ходьби дорівнював 0,23 ( $p < 0,05$ ). У групі хворих на неускладнену ГХ не було встановлено скільки-небудь значущих зв'язків між концентрацією Nt-proMНУП і параметрами морфофункціонального стану серця. Водночас у групі хворих на ХСН зростання в крові концентрації Nt-proMНУП асоціювалося зі збільшенням розмірів ЛП ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,02$ ). Як відомо, збільшення камери ЛП є маркером порушення діастолічної функції серця [4, 19]. Встановлений зв'язок вказує на включення ЛП у патогенетичну ланку переходу від латентної діастолічної дисфункції до маніфестної СН. Про зв'язок між вираженістю порушення діастолічної функції серця й гіперактивністю серця як ендокринного органа свідчить зв'язок між рівнем Nt-proMНУП та А' латеральним ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), що розглядається як найбільш чутливий ЕхоКГ-маркер діастолічної дисфункції у прямому порівняльному дослідженні з використанням тканинної доплерографії й магнітно-резонансної томографії серця [30].

У механізмах розвитку та прогресування СН важливе місце посідає порушення функціонального

стану нирок [3]. У хворих із ХСНзФВ реєстрували вищі плазмові концентрації креатиніну, порівняно з хворими на неускладнену ГХ (табл. 2), і зниження ШКФ –  $66,3 \pm 2,0$  проти  $78,1 \pm 2,8$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у групі ГХ ( $p < 0,001$ ). У результаті кореляційного аналізу була встановлена обернена залежність між концентрацією Nt-proMНУП і ШКФ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,03$ ), що свідчить про паралелізм між зростанням тяжкості СН і погіршенням функціонального стану нирок уже на початкових стадіях ХСНзФВ, коли рівень креатиніну ще перебуває в межах нормальних значень.

Ще один важливий патогенетичний фактор СН – порушення функціонального стану судинного ендотелію [17]. В обстежених нами хворих ступінь ЕЗВД упродовж перших 60 с був майже втричі менший при ХСНзФВ і становив  $2,4 \pm 0,7\%$ , тоді як у хворих на неускладнену ГХ –  $7,4 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ). На пізніших строках реактивної гіперемії (на 180 с) цей параметр становив  $7,3 \pm 0,5\%$  у групі ХСН проти  $10,3 \pm 1,0\%$  у групі ГХ (табл. 1). Погіршення моторно-рухової функції ендотелію у хворих із ХСНзФВ асоціювалося з тенденцією до зростанням рівня Nt-proMНУП ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,1$ ).

Отже, рівень Nt-proMНУП підвищується в міру зниження толерантності до фізичного навантаження й має місце паралелізм між зростанням концентрації Nt-proMНУП і порушенням діастолічної функції ЛШ, зростанням розмірів ЛП, погіршенням функціонального стану нирок і судинного ендотелію.

Як видно з таблиці 2, і неускладненій ГХ, і ХСН притаманна гіперфункція кори надниркових залоз, про що свідчать високі концентрації альдостерону та кортизолу. Найбільш значущі відмінності

**Таблиця 1. Показники структурно-функціонального стану серця та ЕЗВД у хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНзФВ (група 2), М±m**

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
ЛП, мм	36,8±0,9	40,2±0,8*
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	20,8±1,5	29,8±1,6*
ТМШП, мм	11,2±0,4	12,7±0,2**
ТЗС, мм	11,0±0,4	11,3±0,3
ФВ ЛШ, %	62,0±1,8	61,1±1,6
КДР, мм	46,1±1,1	48,2±1,2
КСР, мм	26,5±1,0	28,7±1,3
САТ <sub>ЛА</sub> , мм рт. ст.	20,4±1,3	28,0±1,6**
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	115,7±6,1	133,4±3,3**
Е/А, ум. од.	0,92±0,06	0,87±0,04
Е/Е', ум. од.	6,1±0,4	10,7±0,5**
Е' середнє, см/с	9,8±0,5	6,7±0,3*
ЕЗВД, %	10,3±1,0	7,3±0,5**

Примітки. \* $p < 0,05$  порівняно зі значеннями показників у групі ГХ; \*\* $p < 0,001$  порівняно зі значеннями показників у групі ГХ.

**Таблиця 2. Плазмові рівні гормонів і біохімічних показників у хворих на ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНзФВ (група 2), М±m**

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
Nt-proMНУП, пг/мл	86,1±15,7	249,5±36,4**
Альдостерон, пг/мл	484,2±88,5	406,7±50,2
Кортизол, нмоль/л	695,5±127,1	1216,6±168,7**
Інсулін, мкОд/мл	18,8±3,4	16,4±2,3
Глюкоза, ммоль/л	6,4±0,5	6,7±0,5
Індекс НОМА, ум. од.	2,32±0,42	2,08±0,28
Креатинін, мкмоль/л	77,5±2,5	86,0±2,4*
Сечова кислота, мкмоль/л	309,7±15,5	346,9±10,5*
ЗХС, ммоль/л	6,2±0,3	5,78±0,2
ТГ, ммоль/л	1,4±0,2	1,4±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,1	1,4±0,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,2±0,3	3,7±0,3

Примітки. \* $p < 0,05$  порівняно зі значеннями показників у групі ГХ; \*\* $p < 0,001$  порівняно зі значеннями показників у групі ГХ.

встановлені в рівнях кортизолу: він у хворих на ХСН майже вдвічі вищий, аніж у пацієнтів із неускладненою ГХ. Добре відомо, що гіперпродукція альдостерону є прогностично несприятливою ознакою. Так, у дослідженні CONSENSUS було показано, що підвищені концентрації альдостерону асоціюються зі значним зростанням смертності [26]. Аналогічно несприятливу інформацію щодо виживаності хворих не тільки із серцево-судинною патологією, а й у загальній популяції несе рівень кортизолу крові [20, 22]. Значення кортизолу в умовах СН визначається й тим фактором, що у зв'язку зі значно вищими порівняно з альдостероном концентраціями в крові він здійснює значний агоністичний вплив на мінералокортикоїдні рецептори [11, 12].

У хворих на ХСН зростання концентрації альдостерону поєднувалося зі збільшенням ІМТ ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), зниженням ХС ЛПВЩ ( $r=-0,48$ ;  $p<0,001$ ), що підтверджує дані інших досліджень про тісний зв'язок між гіперальдостеронемією та формуванням метаболічного синдрому крові [15, 25]. Як і в разі НУП, встановлено пряму залежність між зростанням розмірів ЛП як маркера діастолічної дисфункції й концентрацією альдостерону ( $r=-0,38$ ;  $p<0,03$ ).

Гіперкортизолемія в обстежених нами пацієнтів зростала в міру збільшення ФК ХСН за NYHA. Про це свідчить негативна кореляційна залежність між концентрацією кортизолу та дистанцією 6-хвилинної ходьби ( $r=-0,54$ ;  $p<0,001$ ). Згідно з літературними даними підвищений рівень кортизолу в крові є важливим чинником зниження толерантності до фізичних навантажень, одним із центральних механізмів розвитку саркопенії при кахексії у хворих на ХСН [28].

Зростання рівня кортизолу в крові асоціюється зі збільшенням КСР ЛШ ( $r=0,46$ ;  $p<0,01$ ) і демонструє тенденцію до зменшення ударного викиду ( $r=-0,31$ ;  $p<0,1$ ), тобто зі зростанням ступеня гіперкортизолемії поєднується погіршення скоротливої функції серця зі збільшенням кінцево-сistolічного об'єму крові та погіршується гемодинамічне забезпечення організму. Негативний вплив кортизолу на структурно-функціональний стан серця – добре відомий факт. Про це, зокрема, свідчить і розвиток дилатаційної кардіоміопатії при синдромі Кушинга [24].

Оскільки об'єктом нашого дослідження була ХСН із діастолічною дисфункцією ЛШ, інтерес викликає питання про співвідношення між гіперкортизолемією й порушенням діастолічного розслаблення ЛШ. Про те, що зростання кортизолемії асоціюється з погіршенням діастолічної функції ЛШ, свідчать виявлені нами кореляційні зв'язки між рівнем кортизолу в плазмі крові та А (л) ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ). Більше того, виявлена тенденція до зростання систолічного тиску в системі легеневої артерії в міру підвищення

концентрації кортизолу ( $r=0,29$ ;  $p<0,1$ ) свідчить про важливу роль цього стресового гормону в розвитку легеневої гіпертензії як наріжного каменя формування клінічної симптоматики СН і маркера несприятливого прогнозу [13].

ХСНзФВ – це та форма ХСН, у розвитку якої важливе місце посідає коморбідна патологія. Окрім АГ і хронічного обструктивного захворювання легень, чинне місце належить цукровому діабету та ожирінню [10]. Вивчення ролі кардіометаболічного синдрому для ХСНзФВ представляє собою один з актуальних напрямів дослідження в цій галузі. Про його перспективність свідчать результати цілеспрямованого впливу на толерантність тканин до глюкози з використанням бігуаніду метформіну та дані реєстрів про позитивний вплив статинів [9].

Як видно з таблиці 2, між двома обстеженими групами – пацієнтів із неускладненою ГХ та з ГХ, обтяженою розвитком ХСНзФВ – не було відмінностей ані в рівні інсуліну, ані в показнику НОМА, що характеризує стан інсулінорезистентності. Разом із тим нами вивчені численні кореляційні зв'язки між цими показниками та параметрами морфофункціонального стану серця у хворих на ГХ, ускладнену ХСНзФВ. Закономірно, що зростання рівня інсуліну в крові поєднується з кількісними значеннями показників, що є критеріями метаболічного синдрому. Так, при проведенні кореляційного аналізу встановлено, що зі зростанням рівня інсуліну в плазмі крові збільшується маса тіла та ІМТ ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ), зростає ОТ ( $r=0,050$ ;  $p<0,002$ ). Аналогічні, але кількісно виразніші кореляції цих антропометричних показників виявлено при аналізі зв'язків із НОМА-індексом. Так, кореляція між НОМА та ІМТ становила 0,63 ( $p<0,0005$ ), з ОТ – 0,55 ( $p<0,001$ ). У міру збільшення рівня інсуліну в крові збільшується концентрація глюкози ( $r=0,51$ ;  $p<0,002$ ) та, навпаки, знижується вміст у крові ХС ЛПВЩ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,03$ ). Кількісно аналогічна кореляція встановлена між рівнем НОМА-індексу та ХС ЛПВЩ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,004$ ).

При вивченні зв'язків із показниками морфофункціонального стану серця встановлено, що гіперінсулінемія та зростання інсулінорезистентності насамперед асоціюються з розвитком гіпертрофії серця. Так, між концентрацією інсуліну, значеннями НОМА-індексу та ММ виявлена пряма залежність ( $r=0,28$ ;  $p<0,01$  та  $r=0,34$ ;  $p<0,01$  відповідно). Відсутність залежності з ІММ ЛШ може вказувати на те, що частково вплив гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на формування ГЛШ реалізується через збільшення маси тіла. Важливим вбачається той факт, що з гіперінсулінемією асоціюється розвиток ГЛШ саме за концентричним типом – коефіцієнт кореляції між рівнем інсуліну та ТЗС ЛШ становить

0,36 ( $p < 0,05$ ). Із підвищенням рівня інсуліну в крові збільшуються розміри ЛП – про це свідчить пряма кореляція між цими двома параметрами ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). Такий самий зв'язок одержано й щодо НОМА-індексу ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. Хворим на неускладнену ГХ притаманна гіперкортизолемія та гіперальдостеронемія. Хворі з ХСНзФВ характеризуються підвищенням концентрації в крові проНУП, істотним (удвічі) зростанням рівня гіперкортизолемії.

2. Концентрація проНУП підвищується в міру зростання тяжкості ХСНзФВ, і має місце паралелізм між зростанням рівня Nt-проМНУП і порушенням діастолічної функції ЛШ, зростанням розмірів ЛП, погіршенням функціонального стану нирок і судинного ендотелію.

3. Зростання концентрації альдостерону поєднується зі збільшенням маси тіла, зниженням ХС ЛПВЩ, тобто зі складовими метаболічного синдрому. Встановлено паралелізм між рівнем гіперальдостеронемії та зростанням розмірів ЛП як маркера діастолічної дисфункції ЛШ.

4. Зв'язок між зростанням ступеня гіперкортизолемії та підвищенням ФК ХСН, порушенням діастолічного розслаблення ЛШ, зростанням САТ<sub>ЛА</sub> засвідчує важливу роль цього стресового гормону в прогресуванні СН і формуванні легеневої гіпертензії.

5. Зростання концентрації в крові інсуліну та НОМА-індексу як маркера інсулінорезистентності асоціюється з розвитком концентричної ГЛШ. Із підвищенням рівня інсуліну та зниженням толерантності тканин до глюкози збільшуються розміри ЛП як маркера вираженості діастолічної дисфункції.

### Література

- Артеріальна гіпертензія. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – К., 2012. – 107 с.
- Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 1. – Додаток 1. – 66 с.
- Дзяк Г.В., Василенко А.М., Шейко С.О. Кардіоренальний анемічний синдром у хворих із серцевою недостатністю // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 10-17.
- Долженко М.Н. Ехокардіографія у больних серцевої недостатністю / М.Н. Долженко, С.В. Поташев. – Донецьк, 2011. – 216 с.
- Крахмалова Е.О. Ехокардіографія в діагностиці легочної гіпертензії / Е.О. Крахмалова // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 1. – С. 6-14.
- Фейгенбаум Х. Ехокардіографія / Х. Фейгенбаум. – 5-е изд. – М.: Видар, 1999. – 496 с.
- Celermajer D.S. Non-invasive detection of mediated brachial artery vasodilatation in human subjects / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Circulat. Res. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
- Faggiano P. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. Gualeni // The European Journal of Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P. 687-691.
- Feinstein M.J. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF / M.J. Feinstein, P. Jhund, J. Kang et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – Vol. 17 (4). – P. 434-441.
- Fonarow G.C. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the Optimize HF registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768-777.
- Funder J.W. Is aldosterone bad for the heart? / J.W. Funder // Trends Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 15 (4). – P. 139-142.
- Funder J.W. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation / J.W. Funder // Heart Fail. Rev. – 2005. – Vol. 10 (1). – P. 15-22.
- Goliasch G. Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Myocardial Structure and Right Ventricular Performance / Goliasch G., Zotter-Tufaro C., Aschauer S. et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (7): e0134479. doi: 10.1371/journal.pone.0134479.
- Hammer F., Stewart P.M. Cortisol metabolism in hypertension / Hammer F., Stewart P.M. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 337-353.
- Jia G. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall / G. Jia, A.R. Aroor, J.R. Sowers // Cardiovasc. Res. – 2017. – Vol. 113 (9). – P. 1055-1063.
- Levey A.S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604-612.
- Marti C.N. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C.N. Marti, M. Gheorghade, A.P. Kalogeropoulos et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 1455-1469.
- Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412-419.
- McMurray J.J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – № 14 (33). – P. 1787-1847.
- Noordam R. Familial longevity is marked by lower diurnal salivary cortisol levels: the Leiden Longevity Study / R. Noordam, S.W. Jansen, A.A. Akintola et al.; Leiden Longevity Study group // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (2): e31166. doi: 10.1371/journal.pone.0031166. Epub 2012.
- Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski, A.A. Voors, St. D. Anker et al. // Heart J. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129-2200.
- Rotman-Pikielny P. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity / P. Rotman-Pikielny, V. Roash, O. Chen et al. // Am. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 332 (2). – P. 61-67.
- Sanders-van Wijk S. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction / S. Sanders-van Wijk, V. van Empel, N. Davarzi et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – Vol. 17 (10). – P. 1006-1014.
- Shibusawa N. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome / N. Shibusawa, M. Yamada, T. Hashida et al. // Intern. Med. – 2013. – Vol. 52 (10). – P. 1067-1071.
- Smekal A., Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review / A. Smekal, J. Vaclavik // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2017. – Vol. 161 (1). – P. 31-40.
- Swedberg K. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group / K. Swedberg, P. Enroth, J. Kjekshus et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 82 (5). – P. 1730-1736.
- Thijssen D.H. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / D.H. Thijssen, M.A. Black, K.E. Pyke et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 300, № 1. – P. 2-12.
- Tzanis G. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state / G. Tzanis, S. Dimopoulos, V. Agapitou et al. // Curr. Heart Fail. Rep. – 2014. – Vol. 11 (1). – P. 70-79.
- Vecchiola A. Aldosterone Production and Signaling Dysregulation in Obesity / A. Vecchiola, C.F. Lagos, C.A. Carvajal et al. // Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – Vol. 18 (3). – P. 20.
- Wu V. Evaluation of diastolic function by three-dimensional volume tracking of the mitral annulus with cardiovascular magnetic resonance: comparison with tissue Doppler imaging / V. Wu, J.Y. Chyou, S. Chung et al. // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2014. – Vol. 6. – P. 71. ■

# Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности

**С.А. Мацкевич, К.С. Атрошенко, М.И. Бельская**

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Несмотря на достижения современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается прогностически неблагоприятным состоянием. Смертность среди пациентов с ХСН в 4-8 раз выше, чем в общей популяции, половина всех пациентов умирают в течение 5 лет после установления диагноза. У пациентов с ХСН IV функционального класса (ФК) смертность в течение полугода достигает 44% [1-3].

Связь ФК ХСН с выживаемостью пациентов признают практически все исследователи. Кажется очевидным тот факт, что чем выше ФК ХСН, тем хуже прогноз. Однако линейная зависимость между ФК ХСН и смертностью больных прослеживается не всегда. Результаты сравнительного исследования выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и симптомами декомпенсации и без признаков ХСН (n=1964), проведенного R. Califf и соавт. [4], показали, что только терминальные стадии (IV ФК) ХСН играют роль независимого предиктора плохого прогноза (80% смертности в течение 3 лет), в то время как при I-III ФК показатели выживаемости примерно одинаковые: смертность составляет 38-42%. Непосредственной причиной декомпенсации ХСН могут быть и различные состояния, которые сами по себе обычно не ведут к ХСН [5].

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений. Развитие дисфункции почек (ДП) — одно из наиболее часто встречающихся состояний, коморбидных с ХСН. Снижение сократительной способности миокарда приводит к ухудшению функционального состояния почек [6, 7], что, в свою очередь, может вызвать прогрессирование ХСН. В ряде ретроспективных исследований установлена связь между течением ХСН и ДП, что сопровождается ухудшением прогноза выживаемости пациентов [8, 9]. Считается, что наличие ДП у пациентов с ХСН может быть предиктором неблагоприятного

клинического исхода [1]. Однако степень ДП не указывается в диагнозе и не проводится ее коррекция.

ДП при ХСН может быть связана с присоединением сопутствующей патологии почек и почечных сосудов, однако более чем у двух третей больных ХСН без сопутствующей первичной патологии почек выявляется хроническая болезнь почек (ХБП) [10], распространенность которой среди больных с декомпенсацией ХСН составляет 50-70% [11-13]. ДП значительно ухудшает прогноз у лиц с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Рандомизированные исследования SOLVD и SAVE показали связь между ДП и смертностью пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [14]. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск летальности повышался в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ — в 3,8 раза. Следует также отметить, что при выраженном нарушении сократительной способности миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного предиктора — повышением уровня натрийуретических пептидов [15]. В метаанализе, в который были включены 80098 пациентов с ХСН, ДП встречалась у 63% больных, причем у 29% она была умеренной или тяжелой, смертность в течение года среди больных без ДП составила 24%, при наличии сопутствующей ДП — 38%, при умеренной или тяжелой ДП — 51% [16].

ДП является независимым предиктором плохого прогноза ХСН, хотя патогенез преходящего ухудшения ренальной функции при декомпенсации ХСН остается не до конца выясненным. С одной стороны, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией развивается ДП как следствие сердечной патологии, приводящей к развитию ХБП. С другой стороны, у лиц с хроническим поражением почек, возникшим на фоне заболевания мочевыводящей системы, развивается повреждение сердечно-сосудистой системы, усугубляющее течение основного заболевания. Очевидно, первичность заболеваний

почек и сердечно-сосудистой системы носит условный характер (кардиоренальный или ренокардиальный синдром), так как поражение одного органа неизменно приводит к ухудшению функции другого.

В настоящее время почки стали рассматривать как орган, способствующий не только формированию отечного синдрома, но и прогрессированию дисфункции миокарда. Это связано с тем, что почки, увеличивая преднагрузку, способствуют дилатации ЛЖ, а вырабатывая ренин и активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – развитию гипертрофии и фиброза миокарда. Со временем у больных ХСН может развиваться ДП, в ряде случаев прогрессирующая вплоть до хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. Функция почек при ХСН страдает в основном вследствие падения сердечного выброса и нейрогуморальной активации. В проведенных ранее исследованиях показано, что на ранних стадиях ХСН сужение выносящих артериол превалирует над сужением приносящих. Оксид азота, натрийуретические пептиды, простагландины E2 и E12 оказывают сосудорасширяющее действие на приносящие артериолы. В результате этого, несмотря на снижение почечного кровотока, на ранних стадиях ХСН повышается почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ), СКФ не изменяется. При прогрессировании ХСН, сопровождающемся дальнейшим падением сердечного выброса, а также истощением местных сосудорасширяющих систем, почечный кровоток снижается настолько, что почечное перфузионное давление, ФФ и СКФ снижаются и увеличивается концентрация креатинина сыворотки крови. То есть со временем у значительного количества пациентов с ХСН развивается ХПН. Существует мнение, что снижение СКФ характерно для поздних стадий ХСН, когда происходит резкое снижение почечного кровотока и срыв компенсаторных механизмов [1, 3, 17].

Значение ДП как прогностического фактора длительное время недооценивалось или игнорировалось. Даже самые крупные исследования (CONSENSUS, SOLVD) не рассматривали влияние ДП на выживаемость пациентов с ХСН. Впервые прогностическое значение концентрации креатинина в сыворотке крови у больных ХСН было показано в середине 1990-х гг. В 2000 г. Hillege и соавт. [18] рассчитали СКФ по формуле Cockcroft-Gault у больных с ХСН III-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <35%, включенных в исследование PRIME-II. Они показали, что СКФ является независимым предиктором

общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФВ ЛЖ и ФК ХСН по NYHA. При СКФ <44 мл/мин относительный риск смерти был почти в 3 раза выше, чем при СКФ >76 мл/мин. D.L. Dries и соавт. [19], ретроспективно проанализировав данные исследований SOLVD Treatment и SOLVD Prevention, подтвердили, что расчетные значения СКФ являются важным фактором, определяющим выживаемость больных ХСН. В других исследованиях также показано, что снижение СКФ может служить независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности при ХСН [20, 21]. По мнению некоторых исследователей [3, 19, 22], состояние почек должно рассматриваться как возможный «медиатор прогрессирования ХСН». Существуют данные о наличии прямой корреляционной зависимости между тяжестью ХСН и нарушением функции почек [1] и о том, что при ХСН значимость ДП как предиктора неблагоприятного прогноза так же велика, как ФВ ЛЖ и ФК ХСН.

В 2001 г. L.M. Ruilope и соавт. [23] предложили два основных критерия диагностики ДП: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови или снижение СКФ и наличие микроальбуминурии (МАУ) или макроальбуминурии (протеинурии).

Наиболее ранним маркером поражения почек считается МАУ. Существует гипотеза, что МАУ представляет собой проявление генерализованного нарушения проницаемости эндотелия и повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время МАУ рассматривается как один из важных предикторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и может применяться в диагностике ДП при ХСН [24, 25].

Что же касается определения СКФ (по уровню креатинина), то согласно имеющимся данным повышение уровня креатинина в сыворотке крови не всегда отражает изменения СКФ. Однако кроме СКФ (по уровню креатинина), которая зависит от антропометрических и гендерных данных пациентов, в протоколах обследования нет других методов и маркеров определения ДП. Однако считается, что цистатин С – сильный и независимый предиктор кардиальной смертности у пациентов с тяжелой ХСН и имеющих нормальные или мягко нарушенные ренальные функции [26-28], он рассматривается как более надежный при выявлении нарушений клубочковой фильтрации, по этому показателю рассчитывают СКФ без учета антропометрических и гендерных данных. А. Morgan и соавт. [29] считают, что уровни цистатина С линейно связаны с риском прогрессирования систолической СН,



а о темпе риска быстрого прогрессирования диастолической СН можно судить по появлению высоких концентраций цистатина С.

В качестве раннего маркера ДП при ХСН можно рассматривать также определение белка альфа-1-микроглобулина (А1М) в моче. Содержание А1М в моче отражает тяжесть и степень поражения почечных канальцев, увеличение его концентрации в моче указывает на умеренные и обратимые изменения, не связанные с нарушением гистоморфологического строения почек. А1М признан ранним чувствительным маркером доклинической патологии почек, развивающейся при осложнении ИБС, его увеличенная экскреция с мочой может предшествовать повышению уровней сывороточного креатинина [30]. В одном из исследований [31] определена прямая зависимость между показателями дисфункции эндотелия, ФК ХСН и выраженностью протеинурии, измеренной по содержанию А1М в моче. Следовательно, можно рассматривать А1М и как показатель нарушения функции эндотелия у пациентов с ХСН. Очевидно, что для определения ДП у пациентов с ХСН можно использовать определение А1М в моче и цистатина С в сыворотке крови, а также СКФ (по уровню цистатина С).

Существующие исследования проводились в основном с участием пациентов с коморбидной патологией, и фактически нет работ по изучению ДП у пациентов с ХСН при отсутствии почечной и эндокринной патологии. Поэтому мы решили оценить показатели функции почек у пациентов с ХСН при отсутствии первичной почечной и/или эндокринной патологии.

**Цель исследования:** изучить кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с ХСН.

### Материал и методы

В исследование включено 130 пациентов с наличием клинических признаков ХСН II, III ФК по NYHA ишемического генеза с ФВ ЛЖ  $50,9 \pm 7,68\%$ . Из них 73 (56,2%) пациента – с ХСН II ФК (ФВ ЛЖ  $52,2 \pm 5,09\%$ ) и 57 (43,8%) пациентов – с ХСН III ФК (ФВ ЛЖ  $47,2 \pm 6,61\%$ ), средний возраст составил  $60,5 \pm 7,2$  года. Давность перенесенного крупноочагового (с зубцом Q) инфаркта миокарда –  $4,06 \pm 3,27$  года. Число госпитализаций за последний год составило в среднем  $1,05 \pm 0,32$ . Констатацию ХСН и оценку степени ее тяжести (ФК) осуществляли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН (2012). Все

исследования проводились с информированного согласия пациентов. Критерии исключения: первичная патология почек и мочевыводящих путей, нестабильная стенокардия, перенесенное в ближайшие 6 мес острое нарушение мозгового кровообращения, гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелые нарушения функции печени, артериальная гипертензия выше 2 степени, сложные нарушения ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет.

У всех пациентов отсутствовали патологические изменения в анализах мочи и при УЗИ почек. Медикаментозное лечение включало  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина, дезагреганты, статины, мочегонные.

Всем пациентам проводились общеклинические исследования. УЗИ сердца проведено на аппарате Vivid-7 (GE, США – Бельгия) по стандартной методике. Биохимические исследования выполнены на анализаторе Olympus: уровень цистатина С определяли с использованием лабораторных наборов Randox (норма –  $0,571,05$  мг/л), концентрацию креатинина – с использованием наборов Beckman (норма –  $44,0110,0$  мкмоль/л), уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе mini Vivad (норма – до  $125$  пг/мл). СКФ по уровню креатинина рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault, СКФ по уровню цистатина С – по формуле  $СКФ = -4,32 + 80,35 / \text{цистатин С}$ . Для определения МАУ (в утренней порции мочи  $>30$  мг/л) использовался анализатор Olympus, уровня А1М в моче – метод прямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пары моноклональных антител ИФА-А1М (норма – до  $10$  мг/л). Вазомоторную функцию эндотелия определяли ультразвуком высокого разрешения по методу D.S. Celermajer, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – с помощью компьютерного комплекса «Импекард-М» (норма – до  $10,2$  м/с).

Статистический анализ проведен с применением общепринятых методов математической статистики с помощью статистического пакета программ Statsoft Statistica 6.0 for Windows (США), MS Excel XP. Результаты представлены в виде среднего арифметического (М) и среднего стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей двух независимых групп при нормальном распределении признака применяли критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уровни мочевины, глюкозы крови, ферментов были в пределах нормальных значений у всех обследованных пациентов. Уровень NT-proBNP у пациентов составил в среднем  $268,07 \pm 92,16$  пг/мл. Средние значения креатинина ( $99,80 \pm 11,67$  мкмоль/л) и цистатина С ( $0,93 \pm 0,09$  мг/л) в группе обследованных не превышали нормальных значений. Однако средние значения СКФ по уровню креатинина и по уровню цистатина С – ниже нормальных значений ( $83,12 \pm 12,78$  и  $84,25 \pm 11,87$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) и свидетельствуют о наличии у пациентов снижения СКФ и нарушений клубочковой фильтрации почек. Снижение СКФ (легкое и умеренное), определяемое по уровню цистатина С, отмечалось у 63,8% больных. Следовательно, большинство пациентов с ХСН ишемического генеза имели хроническую ДП при отсутствии первичной почечной патологии. Умеренное снижение СКФ (по уровню цистатина С) наблюдалось у 8,5% пациентов – эти пациенты имеют поражения органов-мишеней при отсутствии клинических проявлений. Отмечались также повышенные уровни А1М (15,4% больных) и МАУ (13,8% больных). Также у 91,7% пациентов наблюдалось нарушение вазомоторной функции эндотелия, что проявлялось недостаточной вазодилатацией в ответ на реактивную гиперемию, а также ее отсутствием (26,5% больных), наличием вазоконстрикторной реакции (18,9% больных) и турбулентностью потока (11,4% больных). Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига был ниже нормы ( $p < 0,05$ ). Дисфункция эндотелия, характеризующаяся нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, в значительной степени связана с повышением жесткости артерий. СРПВ в среднем составила  $10,32 \pm 2,58$  м/с, что несколько превышает нормальный уровень этого показателя. Однако у 39,4% пациентов регистрировался повышенный уровень СРПВ, что может свидетельствовать о сниженной эластичности (повышенной жесткости) артериальных сосудов. А, как известно, и риск сердечно-сосудистых заболеваний, и артериальная жесткость увеличиваются даже при незначительном снижении функции почек [32].

В результате корреляционного анализа выявлена связь уровня цистатина С с тяжестью ХСН ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,01$ ), с уровнем NT-proBNP ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ), с содержанием А1М в моче ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ), с ФВ ЛЖ ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,01$ ), а также между уровнем цистатина С и уровнем NT-proBNP ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ).

В группе пациентов с ХСН III ФК снижение СКФ, определяемое по уровню цистатина С, отмечалось в 70% случаев. МАУ выявлена у 21% пациентов, А1М – у 15,7%. У 96,5% пациентов этой группы выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия, у 52,6% – повышенный уровень СРПВ. Повышение артериальной жесткости может в дальнейшем приводить к увеличению сердечно-сосудистого риска, связанного с развитием ДП при ХСН. При ХСН III ФК выявлена зависимость между СРПВ и уровнем цистатина С ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ), ФВ ЛЖ и уровнем цистатина С ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,001$ ), содержанием А1М и коэффициентом чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией А1М и скоростным показателем дисфункции эндотелия ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ), что подтверждает зависимость между показателями дисфункции эндотелия, ФК ХСН и выраженностью протеинурии, измеренной по содержанию А1М в моче. Выявлена также тесная корреляционная зависимость между уровнем цистатина С и уровнем NT-proBNP ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ), что согласуется с результатами проведенного ранее исследования [33], в котором говорилось о возможности сочетанного измерения цистатина С и NT-proBNP для прогнозирования кардиоваскулярной смертности у пациентов с СН.

### Заключение

По данным проведенных ранее исследований, даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, увеличивая частоту осложнений и риск смерти. В нашем исследовании у большинства пациентов с ХСН ишемической этиологии имеются признаки ДП при отсутствии клинических проявлений. При ХСН III ФК признаки ДП определяются на фоне дисфункции эндотелия и повышенной артериальной жесткости. Возможно, что тесная взаимосвязь ДП с тяжестью клинического состояния пациентов с ХСН частично объясняет роль ДП как фактора прогрессирования ХСН, что подчеркивает важность комплексного обследования почек у больных с ХСН и включения методов оценки почечной гемодинамики в число методов диагностики ДП.

Тем более исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показало, что даже незначительное нарушение функции почек независимо от других факторов риска и лечения связано с увеличением кардиоваскулярных событий на 40% [34].

Согласно результатам нашего исследования определение уровня цистатина С, МАУ и А1М позволяет выявлять начало почечной дисфункции у пациентов с ХСН. Цистатин С обладает наибольшей чувствительностью в отношении выявления ранних нарушений функции почек и может использоваться как маркер ранней ДП при отсутствии клинической картины. Вероятно, цистатин С, МАУ и А1М можно рассматривать как ранние маркеры ДП при ХСН, которые связаны с риском развития систолической СН. Следовательно, ДП можно рассматривать как возможный маркер прогрессирования ХСН и тактику предотвращения прогрессирования ХСН следует направлять на поддержание оптимальной функции почек.

### Литература

1. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / Под ред. С.Н. Терещенко. – М., 2007.
2. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38 (1). – P. 99-107.
3. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности // *Лечебное дело.* – 2009. – № 1. – С. 27-36.
4. The prognosis in the presence of coronary artery disease / Califf R., Bounous P., Harrell F., et al. *Congestive heart failure* (ed. by Braunwald E., Mock B., Watson J.). – New York, Grune and Stratton, 1982. – P. 31-40.
5. Браунвальд Е. Сердечная недостаточность // Е. Браунвальд, К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петерсдорф // *Внутренние болезни.* В 10 кн. – Кн. 5: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – С. 100-125.
6. Кутырина И.М., Швецов М.Ю. Возможности лечения почечной артериальной гипертензии. Качество жизни // *Медицина.* – 2006. – № 4 (15). – С. 78-89.
7. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // *Клин. фармаколог. тер.* – 2002. – № 11 (3). – С. 16-18.
8. Forman D.E., Butler J., Wang J.B., et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 61-67.
9. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq$  65 years of age with heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85 (9). – P. 1110-1113.
10. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гушина В.М. и соавт. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Нефрология и диализ.* – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 13-24.
11. Ezekowitz J., McAlister F.A., Humphries K.H., et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44 (8). – P. 1587-1592.
12. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109 (8). – P. 1004M009.
13. Smilde T.D., Hillege H.L., Voors A.A., et al. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94 (2). – P. 240-243.
14. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W., et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336 (7645). – P. 645-651.
15. de Leeuw P.W., Ruilope L.M., Palmer C.R., et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2459-2464.
16. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B., et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (10). – P. 1987-1996.
17. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. – М., 2008.
18. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure // *Heart Fail Monit.* – 2002. – Vol. 2 (3). – P. 78-84.
19. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J., et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 681-689.
20. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. – М., 2007. – С. 161.
21. Butler J., Forman D.E., Abraham W.T., et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147 (2). – P. 331-338.
22. Burnett J.C., Jr. Costello-Boerigter L.C., Boerigter G. Alterations in the Kidney in Heart Failure: The Cardiorenal Axis in the Regulation of Sodium Homeostasis // In: *Heart Failure* // Mann D.L., eds. – Saunders. Philadelphia, Pennsylvania. – 2004. – P. 279-289.
23. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E., et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – V. 38. – № 7. – P. 1782-1787.
24. Кобалава Ж.Д., Дмитриева Т.Б. Кардиоренальный синдром // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 11 (12). – С. 699-702.
25. Нечесова Т.А. Микроальбуминурия – управляемый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // *Лечебное дело.* – 2011. – № 6 (22). – С. 19-23.
26. Iwanaga Y, Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74 (7). – P. 1274-1282.
27. Abrahamson M., Alvarez-Fernandez M., Nathanson C.M. Cystatins // *Biochem. Soc. Symp.* – 2003. – P. 179-199.
28. Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 5406-5420.
29. Moran A., Katz R., Smith N.L., et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 19-26.
30. Серченя Т.С., Свиридов О.В. Альфа-1-микроглобулин человека: биомедицинские аспекты // *Лечебное дело.* – 2011. – № 6 (22). – С. 69-78.
31. Иванов И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных хронической сердечной недостаточностью // автореф. дис... канд. мед наук: 14.01.04 / С-Петербург. гос. ун-т. – СПб, 2010. – С. 18.
32. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и соавт. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2014. – № 10 (1). – С. 83-91.
33. Alehagen U., Dahlstrom U., Lindahl T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 354-360.
34. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltzida E., et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2320-2328. ■

# Необходимость применения триметазидина MR\* в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

**Н**есмотря на развитие высокотехнологичных методов лечения сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, они остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Кроме того, нерешенными проблемами остаются контроль симптомов одного из наиболее распространенных СС-заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), даже у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, и эффективное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим большое внимание уделяется возможностям влияния на симптомы и прогноз у пациентов с СС-заболеваниями с помощью оригинального триметазидина (в Украине оригинальный триметазидин зарегистрирован под названием «Предуктал® MR»). Триметазидин – антиангинальный препарат метаболического действия, который сегодня широко используется в лечении ИБС и ХСН, что соответствует действующим европейским и национальным рекомендациям. В отличие от препаратов, стандартно назначаемых при лечении ИБС, – бета-блокаторов (ББ) и антагонистов кальция (АК), триметазидин не влияет на сердечный ритм и гемодинамику [1]. **В новые европейские рекомендации по лечению ХСН триметазидин вошел как безопасный антиангинальный препарат для лечения пациентов с СН и стенокардией, который при его добавлении к ББ усиливает положительные эффекты терапии. В частности, при сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) триметазидин уменьшает функциональный класс (ФК) СН, увеличивает длительность физической нагрузки, улучшает функцию ЛЖ (класс рекомендации IIb, уровень доказательств А) [2].** Эффекты триметазида при лечении ХСН не связаны напрямую с его антиангинальным действием, а объясняются комплексным влиянием на механизмы обеспечения клеток энергией [3, 4]. С учетом того, что более чем в половине случаев причиной развития ХСН является ишемическая кардиомиопатия, сфера применения триметазида в кардиологии представляется довольно обширной. Более того, триметазидин демонстрирует многообещающие результаты и при других СС-заболеваниях, в частности при заболеваниях периферических артерий. Данный обзор посвящен доказательной базе и перспективам применения триметазида в лечении ИБС и ХСН.

## ИБС

Клинические эффекты триметазида при ИБС обусловлены его влиянием на процессы энергетического обмена в кардиомиоцитах. В физиологических условиях свободные жирные кислоты (СЖК) служат источником 60-90% энергии для кардиомиоцитов, остальное количество образуется при метаболизме глюкозы. Однако для образования эквивалентного количества аденозинтрифосфата (АТФ) в реакциях окисления СЖК требуется на 10-15% больше кислорода, дефицит которого возникает в условиях ишемии миокарда [5]. Триметазидин угнетает активность фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ), которая катализирует последний этап β-окисления длинноцепочечных ЖК [5, 6]. Таким образом, триметазидин переключает энергетический метаболизм кардиомиоцитов на получение энергии в более эффективных биохимических реакциях гликолиза, чем и объясняются его эффекты при ИБС [3].

В серии клинических исследований показана эффективность триметазида как в режиме монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии стабильной стенокардии. В сравнительных исследованиях при монотерапии триметазином получены результаты, эквивалентные традиционным антиангинальным препаратам – ББ и АК. На фоне приема триметазида достоверно снижалась частота атак загрудинной боли и потребления нитратов, а также уменьшалась длительность эпизодов максимальной депрессии сегмента ST во время нагрузочных тестов [7, 8].

Согласно данным многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований TACT, TRIMPOL II и VASCO триметазидин в сочетании с ББ обеспечивал дополнительное уменьшение частоты приступов стенокардии, потребности в приеме нитратов короткого действия, повышение толерантности к нагрузкам [9-11]. Аналогичный аддитивный эффект был показан в исследованиях с присоединением триметазида к АК [12, 13].

Итог многолетнего изучения триметазида при ИБС подвели два метаанализа. По данным анализа 23 исследований с участием 1378 пациентов со стабильной стенокардией [14], триметазидин достоверно уменьшал частоту приступов ( $p < 0,0001$ ), потребность в нитроглицерине ( $p < 0,0001$ ) и продлевал время до появления депрессии сегмента ST при выполнении нагрузочных тестов ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с плацебо. По данным

\*В исследованиях, представленных в данном обзоре, применяли оригинальный триметазидин. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная в настоящее время в Украине форма оригинального триметазида, эффекты которого изучались в данных исследованиях (р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал® MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.



крупнейшего метаанализа Danchin и соавт. [15], в который включили 218 исследований с общим числом участников 19 028, на фоне терапии триметазидином достоверно повышалась переносимость нагрузок, уменьшались частота эпизодов ангинозной боли и потребность в приеме короткодействующих нитратов для ее купирования в сравнении с группами плацебо.

## ХСН

В настоящее время ХСН рассматривается как системное патологическое состояние, сопровождающееся глубокими нарушениями процессов синтеза, депонирования и утилизации макроэргических соединений [4, 16]. Положительное влияние триметазидина на функцию ЛЖ при ХСН объясняется поддержанием внутриклеточных концентраций фосфокреатина и АТФ [16, 17]. Предполагается, что триметазидин напрямую подавляет процесс фиброобразования миокарда. Препарат противодействует накоплению коллагена, подавляет экспрессию фактора роста соединительной ткани в кардиальных фибробластах, снижает уровень НАДФ-оксидазы и свободных радикалов кислорода [18]. Эти механизмы, вероятно, также объясняют положительные эффекты применения препарата при застойной СН.

Кроме того, изучаются некардиальные (системные) метаболические эффекты триметазидина при ХСН. Истощение подкожного жира и скелетной мускулатуры достаточно часто встречается среди пациентов с ХСН, сопровождается инсулинорезистентностью и усиленной утилизацией неуглеводных субстратов (липидов) для выработки энергии при ее общем дефиците. Ингибирование 3-КАТ под действием триметазидина способно оптимизировать энергетический метаболизм глюкозы как в сердечной, так и в скелетных мышцах. Этот глобальный энергосберегающий эффект может играть важную роль в лечебной стратегии у пациентов с ХСН, которые плохо переносят физические нагрузки [4].

**В клинических исследованиях показана способность триметазидина облегчать симптомы ХСН, повышать ФВ ЛЖ и увеличивать толерантность к нагрузкам, что приводило к переходу части пациентов в низшие ФК [19-22].** В группах плацебо соответствующие показатели, как правило, ухудшались за период наблюдения.

Так, в исследовании Brottier и соавт. [19] клинический успех терапии ишемической кардиомиопатии III-IV ФК триметазидином в течение 6 мес (практически полное освобождение от приступов стенокардии) сопровождался достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 9% при ее уменьшении в группе плацебо на 16% ( $p=0,018$ ).

**В работе Fragasso и соавт. [20] присоединение триметазидина к базисной терапии СН привело к улучшению ФК по NYHA ( $p<0,0001$ ), уменьшению конечно-диастолического объема ЛЖ с  $98\pm 36$  до  $81\pm 27$  мл ( $p=0,04$ ) и к достоверному приросту ФВ ЛЖ с  $36\pm 7$  до  $43\pm 10\%$  ( $p=0,002$ ), в то время как в группе плацебо соответствующие показатели ухудшились.**

По некоторым данным, особую пользу от дополнительной терапии триметазидином могут получить пациенты с ХСН и коморбидным сахарным диабетом (СД). Gunes и соавт. [23] сообщили об улучшении ФВ ЛЖ на фоне терапии триметазидином в течение 3 мес у пациентов с ишемической ХСН в подгруппах с сопутствующим СД ( $n=14$ ) и без нарушений обмена глюкозы

( $n=37$ ), причем улучшение систолической функции ЛЖ было достоверно больше выражено в подгруппе пациентов с диабетом ( $p<0,001$ ). Fragasso и соавт. [24] опубликовали результаты лечения 16 пациентов с ишемической кардиомиопатией и СД, у которых дополнительное применение триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут привело к достоверному снижению гликемии натощак по сравнению с группой плацебо. Интересные данные получили в 2008 г. финские авторы [25]. У пациентов с диабетической кардиомиопатией на фоне терапии триметазидином по сравнению с плацебо улучшилась ФВ ЛЖ (с  $30,9\pm 8,5$  до  $34,8\pm 12\%$ ;  $p=0,027$ ), на 11% повысилось содержание в плазме крови липопротеинов высокой плотности, уменьшились признаки инсулинорезистентности (снизились концентрации глюкозы и инсулина, оба показателя статистически достоверны по сравнению с группой плацебо). Тем не менее механизмы улучшения метаболизма углеводов под влиянием триметазидина точно не установлены и клиническое значение этих эффектов остается предметом дискуссий [26].

Еще один аспект применения триметазидина при ХСН, заслуживающий внимания, – его влияние на некоторые параметры электрокардиограммы (ЭКГ), ассоциированные с риском возникновения предсердных и желудочковых нарушений ритма. Gunes и соавт. [27] отмечали уменьшение вариативности сердечного ритма по данным 24-часового амбулаторного мониторинга ЭКГ при назначении триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут дополнительно к обычной терапии ХСН у 30 пациентов. Эти же авторы [28] продемонстрировали положительное влияние 6-месячного курса терапии триметазидином у 36 пациентов с ХСН на длительность и дисперсию зубца Р, отражающих риск развития фибрилляции предсердий. Zemljic и соавт. [29] отмечали достоверную редукцию интервала QT у пациентов с ХСН ишемической этиологии, которые получали дополнительную терапию триметазидином ( $35$  мг 2 р/сут) в течение 1 мес.

**Имеются данные об улучшении выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином.** В метаанализе Gao и соавт. [30] были включены результаты 17 рандомизированных исследований, проведенных в период с 1966 по май 2010 г. с участием 955 больных ХСН. **По сравнению с плацебо терапия триметазидином ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии, повышением толерантности к нагрузкам (взвешенная средняя разница  $30,26$  с;  $p<0,01$ ), переходом пациентов в низшие ФК по NYHA (среднее уменьшение на  $0,41$ ;  $p<0,01$ ), улучшением ФВ при ишемической СН (в среднем на  $7,37\%$ ;  $p<0,01$ ) и при СН неишемической этиологии (в среднем на  $8,72\%$ ;  $p<0,01$ ). Но главное, что этот метаанализ показал достоверное снижение частоты госпитализаций (относительный риск, ОР  $0,42$ ;  $p<0,00001$ ) и общей смертности (ОР  $0,29$ ;  $p<0,00001$ ).** В многоцентровом ретроспективном исследовании Fragasso и соавт. [31] прослеживали исходы 669 больных ХСН в течение  $38,76\pm 15,66$  мес в группе триметазидина и  $40,17\pm 15,53$  мес в группе традиционной терапии. Применение триметазидина ассоциировалось с уменьшением числа госпитализаций (скорректированный ОР  $0,524$ ; 95% доверительный интервал, ДИ  $0,352-0,781$ ;  $p=0,001$ ), снижением СС-смертности (ОР  $0,072$ ; 95% ДИ  $0,019-0,268$ ;  $p=0,0001$ ), а также общей смертности (ОР  $0,102$ ; 95% ДИ  $0,046-0,227$ ,  $p=0,0001$ ).

**Атеросклероз артерий нижних конечностей**

В нескольких исследованиях показано увеличение дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, принимавших триметазидин. В 2003 г. были опубликованы данные об антиишемических эффектах триметазидина, наблюдавшихся сразу в двух бассейнах — коронарном (что выражалось в уменьшении числа ишемических атак) и в артериях нижних конечностей (увеличение дистанции безболевого ходьбы) [32].

В 2011 г. были опубликованы результаты двойного слепого исследования Vitale и соавт., в котором 100 пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий рандомизировали в группы триметазидина или плацебо. В то время как лодыжечно-плечевой индекс не изменился за 3 мес наблюдения, максимальная дистанция ходьбы увеличилась на 23% в группе триметазидина по сравнению с 14% в группе плацебо [33].

Хотя эти данные еще требуют подтверждения в более масштабных исследованиях, некоторые пациенты с коморбидностью ИБС и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей уже сейчас могут получить двойную пользу от терапии триметазидином.

**Выводы**

Все вышеизложенное позволяет рассматривать оригинальный триметазидин как препарат с далеко не полностью раскрытым потенциалом в клинике ИБС.

Триметазидин является тем важным звеном комплексного лечения пациентов с ИБС и ХСН, которое может способствовать более эффективному контролю симптомов и улучшению прогноза пациентов, что показывает необходимость его длительного применения у данной категории пациентов. **Учитывая, что именно ИБС и ХСН занимают ведущие позиции в структуре СС-смертности, следует как можно раньше максимально использовать возможности, связанные с применением оригинального триметазидина в терапии этих заболеваний.**

Как регулятор энергетического обмена в миокарде и скелетной мышечной ткани триметазидин может играть важную роль в лечебной стратегии у пациентов с ХСН, особенно тех, которые плохо переносят физические нагрузки. Многообещающими выглядят эффекты, связанные с улучшением метаболизма углеводов, которые могут иметь значение для больных ХСН и сопутствующим СД.

**Данные об уменьшении ФК СН, увеличении длительности физической нагрузки, улучшении функции ЛЖ на фоне терапии триметазидином были подчеркнуты в новых рекомендациях по лечению ХСН: таким пациентам триметазидин рекомендован с высшим уровнем доказательств А для лечения коморбидной стенокардии.**

**Литература**

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- McCarthy C.P., Mullins K.V., Kerins D.M. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2016; 2: 266-272.
- Loiacono F., Silipigni C., Pagnesi M., et al. Effects on global metabolism by regulation of substrate utilization in heart failure. *Heart Metab.* 2014; 64: 23-27.
- Dyck J.R., Lopaschuk G.D. Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 1099-1109.
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by

inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000; 86: 580-588.

- Koylan N., Bilge A.K., Adalet K., Mercanoglu F., Buyukozturk K. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol.* 2004; 59: 644-650.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkinos D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
- Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantzeva E.G., Fitileva T.B. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am. J. Ther.* 2005; 12: 35-42.
- Szved H., Sadowski Z., Elikowski W., Koronkiewicz A., Mamcarz A., Orszulak W., Skibinska E., Szymczak K., Swiatek J., Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur. Heart J.* 2001; 22: 2267-2274.
- Vitale C., Spoletini I., Malorni W., Perrone-Filardi P., Volterrani M., Rosano G.M. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 1078-1081.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart*, 1997; 78: 353-357.
- Manchanda S.C. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. *Int. J. Cardiol.* 2003; 88: 83-89.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003614.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*, 2011; 120: 59-72.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1987; 286: 97-110.
- Fragasso G., de Cobelli F., Perseghin G., et al. Effects of meta-bolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 942-948.
- Liu X., Gai Y., Liu F., et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovasc. Res.* 2010; 88: 150-158.
- Brottler L., Barat J.L., Combe C., et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 207-12.
- 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; 48: 992-8.
- 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; 97: 1495-500.
- Sisakian H., Torgomyan A., Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2007; 62: 493-9.
- 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; 24: 277-82.
- 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; 146 (E18): 1-8.
- Tuunanen H., Engblom E., Naum A., et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1250-8.
- Chrusciel P., Rysz J., Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 2014; 74: 971-980.
- Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M., et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93: 154-8.
- Gunes Y., Tuncer M., Guntekin U., et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32: 239-44.
- Zemljic G., Bunc M., Vrtovec B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2010; 15: 31-6.
- Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011; 97: 278-286.
- Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 163: 320-325.
- Syrkin A.L., Artiukhina E.G., Kanorskiy S.G., Chuntzyzheva M.M. Antiischemic efficacy of trimetazidine in patients with intermittent claudication and effort angina. *Kardiologia*, 2003; 43: 49-52.
- Vitale C., Marazzi G., Pelliccia F., Volterrani M., Cerquetani E., Spoletini I., Mercurio G., Bonassi S., Dall'Armi V., Fini M., Rosano G.M. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Pharmacol. Res.* 2011; 63: 278-283.

Подготовил Дмитрий Молчанов ■

# XVIII Національний конгрес кардіологів України: у фокусі – проблеми серцевої недостатності

**П**роблеми діагностики та лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) розглядалися в рамках окремого наукового засідання. Конференц-зал спорткомплексу «Олімпійський» ледь вмів усіх охочих прослухати лекції провідних учених-кардіологів. Теми докладів охопили широке коло питань, включаючи лікування супутніх захворювань. Пропонуємо нашим читачам огляд деяких виступів учасників засідання.

**Керівник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков** розглянув особливості лікування хворих із коморбідністю ХСН та цукрового діабету (ЦД).

Експерт нагадав, що, за даними епідеміологічних досліджень, ЦД є значущим незалежним фактором ризику розвитку ХСН. З іншого боку, серед пацієнтів із ХСН поширеність ЦД є значно вищою, ніж у загальній популяції: згідно з даними багаточентрових досліджень – від 20 до 35%, за даними ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» – близько 30%.

Розглядаючи патофізіологію цих коморбідних станів, професор Л.Г. Воронков зазначив, що між ними є багато спільного. Інсулінорезистентність, системне запалення, оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція, активація ренін-ангіотензинової (РАС) та симпатoadреналової систем, дисфункція мітохондрій, фіброзоутворення в міокарді, апоптоз кардіоміоцитів, периферична міопатія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) серця притаманні певною мірою як ХСН, так і ЦД. У разі поєднаної патології зазначені порушення поглиблюються, погіршуючи загальний прогноз.

Основу прогнозмодифікуючої терапії ХСН утворюють три групи препаратів – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ),  $\beta$ -блокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Необхідність призначення інгібітора АПФ не викликає сумнівів, адже це обов'язковий компонент лікування хворих зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ, окрім

того, інгібітори АПФ рекомендовані хворим на ЦД, оскільки чинять нефропротективну дію.

Дещо складнішою є ситуація з  $\beta$ -блокаторами. При всіх доведених сприятливих ефектах у хворих на ХСН вони здатні порушувати ліпідний, вуглеводний обмін, збільшувати масу тіла, обмежувати резерви покращення периферичного кровотоку.  $\beta$ -блокада здатна сприяти підвищенню концентрації тригліцеридів у крові внаслідок пригнічення ферменту ліпопротеїнліпази та зниженню концентрації антиатерогенного холестерину ліпопротеїнів високої щільності у плазмі крові за рахунок пригнічення лецитин-холестерин-ацилтрансферази. У результаті прийому  $\beta$ -блокаторів відбувається пригнічення ліполізу, що сприяє збільшенню маси тіла. Скорочуючи резерви для збільшення периферичного кровотоку,  $\beta$ -блокатор може перешкодити утилізації глюкози м'язами. Все це призводить до зростання інсулінорезистентності, яка лежить в основі розвитку й прогресування ЦД 2 типу. Крім того,  $\beta$ -блокатори пригнічують I фазу секреції інсуліну, що також може мати значення в патогенезі ЦД. Зазначені патофізіологічні передумови сформували в лікарів доволі стримане ставлення до можливості призначення  $\beta$ -блокаторів пацієнтам із метаболічними порушеннями.

До  $\beta$ -блокаторів, які застосовують при ХСН, належать метопролол, бісопролол, карведилол і небіволлол. Із них перші два є  $\beta_1$ -селективними препаратами, а два останні мають додаткові властивості. Крім  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів, карведилол блокує  $\alpha_1$ -рецептори, що визначає його периферичний вазодилатаційний ефект. Цей додатковий механізм дії карведилолу зумовлює покращення перфузії нирок та скелетних м'язів, а також нівелює вищезазначені несприятливі метаболічні зрушення, властиві  $\beta$ -блокаторам, і обмежують їх застосування при ЦД. Системна вазорелаксація й покращення перфузії скелетних м'язів приводить до підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну. Стимуляція ліпопротеїнкінази й лецитин-холестерин-ацилтрансферази внаслідок  $\alpha_1$ -адреноблокади нівелює ефект зростання рівня циркуляторних тригліцеридів і зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів



високої щільності, що зумовлені  $\beta$ -блокадою. На тлі прийому  $\beta_1$ -селективних  $\beta$ -блокаторів схожих периферичних ефектів не спостерігається.

Крім того, карбазольна група молекули карведилолу є ефективним нейтралізатором вільних кисневих радикалів. Антиоксидантні властивості карведилолу реалізуються в системну протизапальну дію, пригнічення атерогенезу, антипроліферативний ефект (регрес гіпертрофії ЛШ; сповільнення прогресування нефропатії), а також покращення ендотеліальної функції, що в сукупності покращує загальний серцево-судинний прогноз.

У небівололу також були виявлені властивості індуктора синтезу оксиду азоту та вазодилатора. Проте наразі немає доказів його впливу на виживання хворих зі зниженою ФВ ЛШ. Отож карведилол залишається еталоном  $\beta$ -блокатора для лікування хворих на ХСН завдяки наявності переконливих доказів покращення виживання.

На підтвердження переваг карведилолу при коморбідності ХСН і ЦД доповідач навів декілька фактів, що були встановлені в клінічних дослідженнях. Наприклад, згідно з даними дослідження COMET (2001) у пацієнтів із ХСН частота виникнення ЦД була на 22% меншою у групі карведилолу, ніж під час лікування метопрололом. В іншому дослідженні спостерігалось зниження рівня глікованого гемоглобіну  $HbA_{1c}$  у результаті 6-місячної терапії карведилолом, тоді як у хворих, які приймали атенолол, навпаки, відзначено підвищення цього показника (D. Guigliano et al., 1997). Сповільнення темпів діабетичної нефропатії на тлі лікування карведилолом спостерігали в дослідженні GEMINI (2004).

І нарешті, життєвий прогноз пацієнтів із ХСН під впливом різних  $\beta$ -блокаторів також покращується неоднаково. Докази позитивного впливу на прогноз у клінічних дослідженнях були отримані для трьох молекул: бісопрололу (дослідження SIBIS II), метопрололу (дослідження MERIT-HF) та карведилолу (дослідження COPERNICUS). Згідно з даними об'єднаного аналізу було вираховано кількість смертельних випадків, яким можна запобігти в результаті лікування 1000 пацієнтів протягом 1 року: для метопрололу сукцинату (продлонгована форма) їх кількість становила 38, для бісопрололу – 41, а карведилол із великим відривом виявився на першому місці – 71 (J. McMurray, M. Kendall, 2002).

Не менш значущою складовою терапії хворих на ХСН і ЦД є цукрознижувальні засоби, раціональний вибір яких потребує співпраці кардіологів з ендокринологами. Адже різні групи препаратів, що справляють один метаболічний ефект – зниження рівня глюкози в крові – нерівнозначні за своїми серцево-судинними ефектами.

Сучасна схема антигіперглікемічної терапії при ЦД 2 типу на першому кроці передбачає, крім модифікації способу життя, призначення метформіну. Якщо

цільового рівня  $HbA_{1c}$  не досягнуто через 3 міс монотерапії, слід додатково до метформіну призначити ще один цукрознижувальний засіб на вибір із шести груп: похідних сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів (глітазонів), інгібіторів дипептидилпептидази (ДПП-4), агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1), інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози (НЗКТГ-2) або базального інсуліну.

Тiazолідиндіони протипоказані пацієнтам із СН, оскільки сприяють затримці рідини. Натомість із препаратами нового класу – інгібіторами НЗКТГ-2 започатковано дуже перспективний напрям досліджень у терапії ЦД 2 типу, особливо в пацієнтів із серцево-судинною патологією. Перше дослідження емпагліфлозину, опубліковане у 2015 році, показало істотне зниження серцево-судинної смертності, смертності від усіх причин, а також частоти госпіталізацій із приводу СН (B. Zinman et al. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2117-2128).

На підставі аналізу бази даних призначень проти-діабетичних засобів у США (загалом 364 828 пацієнтів), результати якого були оприлюднені на науковій сесії Американської колегії кардіологів у березні 2017 року, було встановлено, що під час лікування різними інгібіторами НЗКТГ-2 (53% пацієнтів приймали канагліфлозин, 42% – дапагліфлозин, 5% – емпагліфлозин) кількість госпіталізацій із приводу СН зменшується на 48%, а смертність від будь-якої причини – на 51% порівняно з прийомом інших цукрознижувальних препаратів. Отже, цілком можливо, що інгібітори НЗКТГ-2 стануть новою сторінкою в історії лікування та профілактики серцево-судинних захворювань.

Окрім поєднання ХСН із ЦД, доволі поширеною є потрійна коморбідність ХСН, ЦД та хронічної хвороби нирок (ХХН). На XVIII Національному конгресі кардіологів України цього року доповідалися результати дослідження частоти виявлення діабету серед хворих на систолічну ХСН (ФВ ЛШ <40%) залежно від функції нирок (Л.Г. Воронков, А.Є. Дудник). Так, у групі хворих із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (40% пацієнтів із ХСН) 46% учасників мали ЦД. У групі  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (60% пацієнтів із ХСН) ЦД був діагностований в 11% хворих. Відомо, що виживання при ШКФ <60 та  $\geq 60$  мл/хв/м<sup>2</sup> також істотно відрізняється не на користь хворих зі зниженою функцією нирок (A. Perez et al., 2010).

Дисфункція нирок на різних етапах серцево-судинного континууму може бути зумовлена низкою різних взаємопов'язаних причин: артеріальною гіпертензією (АГ), супутнім діабетом, високою гіперглікемією, термінальною СН, нераціональною діуретичною терапією, прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

Раціональний вибір  $\beta$ -блокатора сприятиме покращенню ниркової функції при ХСН. В одному з досліджень на тлі прийому карведилолу спостерігалось

достовірне підвищення ШКФ у середньому із 77 до 94 мл/хв, тоді як бісопролол практично не впливав на функцію нирок (М.Є. Стаценко і співавт., 2008).

Слід пам'ятати, що рівень креатиніну в крові може зростати, а ШКФ, відповідно, знижуватися на тлі лікування блокаторами РАС та АМР унаслідок змін гемодинаміки. Ці тимчасові зміни лабораторних показників не слід розцінювати як ураження нирок. Навпаки, блокада РАС та ефектів альдостерону асоціюється з нефропротективним ефектом, який надалі зробить свій внесок у покращення загального прогнозу.

**Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов** присвятив свій виступ особливостям лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією (ІКМП). Професор О.Й. Жарінов зазначив, що ІКМП є значною мірою патофізіологічним поняттям: цим терміном сьогодні позначають стан, при якому дисфункція міокарда, очевидно, спричинена ураженням коронарних артерій та ішемічним ушкодженням серця. Цей стан обов'язково включає систолічну дисфункцію ЛШ, але необов'язково асоціюється з перенесеним інфарктом міокарда й переважно виникає на тлі багатосудинного ураження чи значного ішемічного ушкодження міокарда. ІКМП є найпоширенішою причиною систолічної дисфункції ЛШ і, за даними багатьох досліджень, асоціюється з гіршим прогнозом виживання порівняно з дилатаційною кардіоміопатією.

Лектор поділився результатами аналізу даних пацієнтів із СН, що впродовж майже 10 років надходили до Інституту серця МОЗ України для проведення процедури ревазуляризації міокарда. Особливу увагу привертають хворі, в яких ревазуляризацію методом аортокоронарного шунтування (АКШ) здійснюють на тлі виразної систолічної дисфункції ЛШ. При порівнянні даних цих пацієнтів із даними пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ не виявлено статистично значущої різниці за частотою супутніх АГ, фібриляції передсердь (ФП), ЦД, гострих порушень мозкового кровообігу.

Водночас у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ частіше спостерігається ХХН. У пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ набагато гірша якість життя, й це є додатковим аргументом на користь проведення процедури ревазуляризації. Пацієнти з ішемічною хворобою серця, що поєднується з систолічною дисфункцією ЛШ, — найбільш «вдячна» категорія хворих щодо покращення прогнозу при проведенні ревазуляризаційних втручань: у цій групі хворих проведення АКШ приводить до зниження рівня смертності майже вдвічі. Про ефективність ревазуляризації у хворих із дисфункцією ЛШ свідчить не тільки клінічний досвід,

а й результати дослідження STICH, а також дані подальшого 10-річного спостереження пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні.

Накопичені дані в цілому свідчать про те, що дисфункція ЛШ і СН є самостійними показаннями для проведення коронарографії в разі вперше встановленої СН зі зниженою ФВ ЛШ. Прогноз і симптоми є визначальними факторами потреби в коронарній ревазуляризації в пацієнтів з ІКМП, і АКШ є найефективнішим засобом покращення прогнозу в цих хворих.

**Завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), доктор медичних наук, професор Віра Йосипівна Целуйко** розповіла про результати спостереження за пацієнтами, які були прооперовані з приводу клапанних вад серця.

Ведення таких хворих — актуальне питання для клінічної практики, адже в Україні щорічно здійснюють понад 2 тис. втручань на клапанах серця, й ці пацієнти направляються для подальшого нагляду кардіологами за місцем проживання. У ході дослідження, що було проведено на клінічній базі кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО, намагалися встановити фактори, що призводять до декомпенсації та пов'язаної з нею госпіталізації хворих, які перенесли втручання на клапанах серця. Для цього в електронній базі даних було проаналізовано історії хвороб 235 пацієнтів, з яких 116 були госпіталізовані після операції з різних причин. Встановлено, що більшість госпіталізацій не були пов'язані безпосередньо із СН, а найчастішою причиною був зрив серцевого ритму. Пацієнти, котрі госпіталізувалися, достовірно не відрізнялися від тих, хто не потрапляв до стаціонару за віком, статтю, типом вади чи величиною ФВ ЛШ. Ці хворі лікувалися не гірше, ніж пацієнти без повторних госпіталізацій, але перебіг захворювання в них був менш сприятливим і покращення таких показників, як розміри лівого передсердя, значення ФВ, кінцевого систолічного об'єму, маса міокарда ЛШ, було менш виразним. Встановлено, що в пацієнтів із декомпенсацією достовірно частіше діагностували АГ, ФП та ЦД, і саме ФП найчастіше ставала причиною госпіталізацій. Результати спостереження за пацієнтами, що перенесли операції з приводу клапанних вад серця, дають змогу зробити висновок, що ефективний контроль супутньої патології є важливою умовою зниження ризику декомпенсацій та пов'язаних із цим повторних госпіталізацій.

**Доктор медичних наук, професор Вікторія Юрїївна Жарінова (кардіологічне відділення ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ)** зосередила увагу на особливостях ведення пацієнтів із ХСН старечого віку.

Останніми роками в клінічній медицині відокремлюють групу пацієнтів старше 80 років – октогенаріїв. Якщо говорити про особливості перебігу та лікування ХСН у цій когорті пацієнтів, то слід зазначити, що в них спостерігається найбільша частота нетипового початку ХСН, а також коморбідних патологій, серед яких переважають некардіоваскулярні захворювання. Практично в кожному випадку виявляються анемії, хвороби печінки, ХХН, хвороби легень, і це суттєво впливає на клінічний перебіг ХСН. Основними факторами, що зумовлюють декомпенсацію в пацієнтів старше 80 років, є вірусні інфекції, пневмонії, неконтрольований прийом стероїдних гормонів. Окрім того, в цьому віці спостерігається висока частота деменції, й водночас саме ці хворі часто залишаються без належного догляду. Все це необхідно враховувати при призначенні лікування пацієнтам старечого віку.

Стареча астения – термін, який сьогодні широко використовується в геріатрії стосовно пацієнтів похилого віку з низькою вагою, низькою м'язовою силою, стомлюваністю, слабкістю, недостатньою фізичною активністю.

Стареча астения є проявом системних порушень в організмі, й найчастішими причинами смерті таких пацієнтів у стаціонарі є некардіальні: гострі інфекції, захворювання нирок, тромботичні ускладнення, що розвиваються внаслідок постільного режиму. Предикторами постгоспітальної смертності у хворих старечого віку є ЦД, АГ, проблеми із самообслуговуванням, складнощі із самостійним прийомом препаратів.

Схеми лікування пацієнтів із ХСН старше 80 років не відрізняються від таких у пацієнтів інших вікових підгруп. Однак слід пам'ятати про вікові особливості розподілу лікарських засобів, пов'язані зі зменшенням м'язової та збільшенням жирової маси, а також зменшенням маси печінки та зниження печінкового й ниркового кровотоку. Все це призводить до істотного зниження швидкості метаболізму препаратів.

Професор В.Ю. Жарінова зауважила, що прихильність до прийому препаратів у пацієнтів старечого віку є досить високою порівняно з пацієнтами інших вікових категорій. Спостерігається особливо висока прихильність до прийому діуретиків, тоді як прихильність до прийому β-блокаторів є набагато гіршою, що, очевидно, зумовлено гіршою переносимістю цих препаратів (Eur. Heart J. 2008; 30 (4): 478-486). Загалом на безпечність і переносимість терапії в пацієнтів старше 80 років впливають багато факторів, тому в цих хворих слід бути особливо обережними при виборі препаратів та їх доз.

Член-кореспондент НАМН України, генеральний директор Інституту серця МОЗ України (м. Київ), професор Борис Михайлович Тодуров приділив увагу проблемі, котра безпосередньо стосується ХСН,

а саме трансплантації серця пацієнтам, у яких ця операція є єдиним шансом на виживання.

В умовах відсутності в Україні законодавчої бази для проведення трансплантації серця «місточком надії» для пацієнтів із показаннями до цієї операції є встановлення механічного серця. Спеціалісти Інституту серця вже мають досвід такого втручання: у 2016 році механічні пристрої були встановлені двом пацієнтам із дилатаційною кардіоміопатією – Павлу Дорошку та Людмилі Філяренко. Професор Б.М. Тодуров розповів, що після встановлення в 1963 році першого механічного серця західні фахівці пройшли великий шлях, і в результаті визначилися з оптимальними моделями механічних пристроїв (такими є бівентрикулярні пристрої), які сьогодні не заважають пацієнтам вести звичайне активне життя в період очікування донорського серця. Механічні серця використовують не тільки як міст до трансплантації, а і як метод відновлення серцевого м'яза в пацієнтів із міокардитами. Потреба в операціях із трансплантації серця та встановлення механічних сердець в Україні дуже висока, й українські спеціалісти мають достатню кваліфікацію, щоб проводити такі втручання. Проте для проведення трансплантації органів в Україні немає законодавчої бази, а механічні серця мають дуже високу вартість і недоступні українським пацієнтам. Людмила Філяренко вже отримала донорське серце: операція була проведена білоруськими фахівцями. Але це всього одна хвора, котрій пощастило, на відміну від тисяч інших, які не доживають до трансплантації. У Республіці Білорусь кількість трансплантацій за останні 5 років збільшилася в десятки разів, і в Україні – державі, що декларує європейські цінності, не слід ігнорувати цю болючу проблему.

Професор Б.М. Тодуров висловив надію, що Україна якомога швидше пройде шлях подолання негативного відношення до проблеми трансплантації органів з боку суспільства та влади, адже ці операції допомагають рятувати життя багатьох людей у всьому світі.

**Пленарне засідання включило багато цікавих доповідей, присвячених різноманітним питанням: особливостям лікування СН за наявності коморбідного хронічного обструктивного захворювання легень, веденню пацієнтів із ХХН на момент гострої декомпенсації СН, проблемі легеневої гіпертензії при ХСН тощо. Ці доповіді продемонстрували, що ведення хворих на ХСН охоплює широке коло питань, у тому числі лікування супутніх станів, які значною мірою впливають на перебіг ХСН і прогноз пацієнтів.**

Підготували **Дмитро Молчанов**  
та **Наталія Очеретяна** ■

# Нове у веденні серцевої недостатності за матеріалами світових конгресів

**Конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC),  
26-30 серпня, м. Барселона, Іспанія**

**Дослідження CASTLE-HF:**

**катетерна абляція покращує результати лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та фібриляцією передсердь**

У пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (ДЛШ) фібриляція передсердь (ФП) трапляється значно частіше, ніж у загальній популяції, й асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації та смерті. Ідеального лікування пацієнтів із ДЛШ і ФП дотепер не знайдено через брак клінічних досліджень, які свідчили би про перевагу якоїсь конкретної стратегії.

У дослідженні CASTLE-HF у цієї категорії хворих оцінювали вплив катетерної абляції на загальну смертність і частоту госпіталізацій порівняно зі стандартним лікуванням, рекомендованим Американською асоціацією серця (АНА) та ESC.

Після скринінгу понад 3000 пацієнтів у дослідження включили 397 осіб із симптомною пароксизмальною чи постійною ФП і серцевою недостатністю (СН) із фракцією викиду (ФВ) ЛШ <35%. Усі пацієнти мали імплантований кардіовертер-дефібрилятор із функцією Home Monitoring (моніторинг у домашніх умовах), що дає змогу безперервно спостерігати за ФП. Набір пацієнтів здійснювали з понад 30 клінічних центрів світу, зокрема в Північній Америці, Європі та Австралії.

Пацієнтів рандомізували на дві групи для радіочастотної катетерної абляції чи стандартної фармакотерапії ФП (контроль частоти серцевих скорочень або контроль ритму). Первинна кінцева точка включала комбінацію випадків смерті від будь-яких причин і госпіталізацій із приводу погіршення СН.

Протягом періоду спостереження в середньому 38,8 міс частота первинної кінцевої точки була значно нижчою в групі абляції (28,5%) порівняно з контрольною групою (44,6%) (відносний ризик, ВР 0,62; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,43-0,87;  $p=0,007$ ).

Загальна смертність і частота госпіталізацій через погіршення СН як окремі показники (вторинні кінцеві точки) також були значно меншими в групі

катетерної абляції: загальна смертність становила 13,4% у групі абляції порівняно з 25% у контрольній групі (ВР 0,53; 95% ДІ 0,32-0,86;  $p=0,011$ ), частота госпіталізацій – 20,7 vs 35,9% відповідно (ВР 0,56; 95% ДІ 0,37-0,83;  $p=0,004$ ).

На думку авторів, головним обмеженням дослідження є те, що всі пацієнти мали імплантований кардіовертер-дефібрилятор, і це могло вплинути на смертність в обох групах. Утім, дотепер у жодному дослідженні не вдалося продемонструвати, що абляція, протиаритмічні препарати чи інше лікування має переваги в покращенні виживаності та зменшенні госпіталізацій. Утілення результатів CASTLE-HF у клінічну практику дасть змогу не лише рятувати життя пацієнтів із СН та ФП, а й зберегти значні кошти завдяки зменшенню частоти госпіталізацій.

## Користь від лікування дефіциту заліза при СН

Дефіцит заліза є поширеним явищем незалежно від рівня гемоглобіну, статі, етнічної належності та ФВ ЛШ. Серед хворих на СН він присутній у кожного другого пацієнта й негативно впливає на функціональний статус, якість життя та прогноз (на відміну від анемії). На пізніх стадіях СН вміст заліза в міокарді зменшується незалежно від анемії; це порушує функцію мітохондрій, про що свідчить зниження активності ферментів циклу цитринової кислоти.

Дефіцит заліза визначають як феритин сироватки <100 мкг/л (або 100-299 нг/мл, якщо насиченість трансферину <20%). У хворого на СН із масою тіла 35-70 кг і рівнем гемоглобіну 10-14 г/дл дефіцит заліза зазвичай становить 1000 мг.

На сателітному симпозиумі конгресу ESC було розглянуто низку досліджень внутрішньовенного (в/в) заміщення заліза в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ ( $\leq 40\%$ ; II-IV функціональний клас – ФК за NYHA) та дефіцитом заліза. Зокрема, це були дослідження:

- FAIR-HF ( $n=459$ ), у якому відзначили покращення загального стану пацієнтів за опитувальником PGA, ФК за NYHA та тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWT) при застосуванні в/в карбоксимальтозату заліза (КМЗ) порівняно з плацебо;

• CONFIRM-HF (n=300), яке продемонструвало значне покращення 6MWT і вторинних кінцевих точок після 24 тиж лікування КМЗ порівняно з плацебо в подібній популяції пацієнтів;

• EFFECT-HF (n=172), де в пацієнтів із СН і залізодефіцитом КМЗ покращував запаси заліза та позитивно впливав на пікове споживання кисню (VO<sub>2</sub>) порівняно зі стандартним лікуванням.

Ці дані контрастують із результатами дослідження IRONOUT-HF (n=225), у якому оральне заміщення заліза у хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ не змінювало переносимість фізичних навантажень, оцінювано за VO<sub>2</sub>. На думку спікерів, це зумовлено поганою абсорбцією орального заліза та його нездатністю ефективно відновлювати запаси заліза в пацієнтів із СН.

Актуальне керівництво ESC рекомендує оцінювати статус заліза в усіх пацієнтів з уперше діагностованою систолічною СН і розглядати доцільність призначення в/в КМЗ симптомним хворим на СН зі зниженою ФВ ЛШ і дефіцитом заліза.

Слід наголосити, що параметри, які оцінювали в дослідженнях в/в КМЗ із позитивними результатами, є сурогатними маркерами, тож вплив такого лікування на тривалість життя та інші важливі показники ще має бути продемонстрований.

### **Високе споживання солі асоціюється з подвоєним ризиком розвитку СН**

Відомо, що високе споживання солі (хлориду натрію) є однією з провідних причин високого артеріального тиску (АТ) і незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту. На конгресі ESC фінські вчені представили нові дані, які свідчать про вплив споживання солі на ризик розвитку СН.

Автори проспективно спостерігали 4630 випадково відібраних чоловіків і жінок віком від 25 до 64 років на момент включення, котрі в період між 1979 та 2002 роками брали участь у дослідженнях North Karelia Salt Study та National FINRISK Study у Фінляндії. Збір вихідних даних передбачав заповнення опитувальника щодо способу життя, вимірювання зросту, маси тіла й АТ, забір венозної крові для лабораторного аналізу та збір добової сечі.

Споживання солі розраховували за екскрецією натрію із сечею (1 г солі = 17,1 ммоль натрію). Ризик розвитку СН оцінювали за квінтилями добового споживання солі (<6,8; 6,8-8,8; 8,8-10,9; 10,9-13,7 та >13,7 г).

Протягом 12 років новий діагноз СН встановили 121 особі. Аналіз із поправкою на вік, стать, рік дослідження та регіон проживання показав, що порівняно з 1-м квінтилем споживання солі (<6,8 г/добу) ВР розвитку СН для 2-го, 3-го, 4-го та 5-го квінтилей становив 0,83; 1,40; 1,70 та 2,10 відповідно, а після додаткової поправки на систолічний АТ, загальний холестерин сироватки та індекс маси тіла – 1,13; 1,45; 1,56 та 1,75 відповідно. Отже, люди, які щоденно споживають >13,7 г солі, мають майже вдвічі вищий ризик розвитку СН порівняно з таким в осіб із рівнем споживання <6,8 г/добу.

Нагадаємо, що згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я добове споживання солі не має перевищувати 5 г, тоді як фізіологічна потреба становить 2-3 г/добу.

### **XXI Щорічний конгрес Американського товариства СН (HFSA), 16-19 вересня, м. Грейпвайн, США Дослідження ROPA-DOP: допамін і фуросемід при гострій СН зі збереженою ФВ**

При гострій декомпенсованій СН іноді застосовують допамін у низьких дозах для потенціювання ефекту діуретиків, хоча доказова база цього призначення є доволі обмеженою. На конгресі HFSA були представлені результати дослідження, що вказують на недоцільність використання допаміну в пацієнтів із гострою СН зі збереженою ФВ.

У дослідженні ROPA-DOP пацієнтів із гострою декомпенсованою СН зі збереженою ФВ ЛШ (≥50%) і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >15 мл/хв/1,72 м<sup>2</sup> рандомізували 2×2 для отримання фуросеміду у вигляді болюса 2 р/добу чи безперервної інфузії ± допамін 3 мкг/кг/хв.

Через 72 год ниркова функція погіршилася в 11,6% пацієнтів, які отримували болюси фуросеміду, та в 36,2% хворих, яким фуросемід вводили безперервно (p=0,02). Незалежно від режиму застосування фуросеміду допамін не чинив істотного впливу на ниркову функцію та діурез.

Раніше в дослідженні ROSE-HF (2013) у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ допамін асоціювався зі значно нижчими діурезом і натрійурезом, із вищою частотою смерті та госпіталізацій через 2 міс і вищою смертністю через 6 міс.

### **Концепція «їжа як ліки» при СН**

Обмеження споживання солі (власне натрію) є основою дієтичних рекомендацій пацієнтам із СН, проте в деяких дослідженнях у хворих на гостру

чи хронічну СН воно асоціювалося з недостатністю харчування. Це може пояснюватися тим, що обмеження натрію чітко корелює з обмеженням калорій.

GOURMET-HF – невелике пілотне дослідження, метою якого було продемонструвати практичну можливість обмеження солі в раціоні пацієнтів із СН як передумови для масштабнішого випробування.

Пацієнтів віком від 55 років, виписаних після госпіталізації з приводу гострої декомпенсованої СН (за винятком хворих із високими рівнями калію чи низькою ШКФ) розподілили на дві рівні групи. В одній групі пацієнти отримували стандартне ведення, в іншій додаткового до нього раз на тиждень пацієнтам здійснювали доставку додому розфасованих продуктів харчування, що узгоджувалися з дієтою DASH-SRD (Dietary Approach to Stop Hypertension – Sodium Restricted Diet; дієта з обмеженим умістом натрію для запобігання гіпертензії).

Різновид дієти DASH, що застосовувався в дослідженні GOURMET-HF, передбачав добову кількість натрію <1500 мг і калію <4500 мг (або <3000 мг у пацієнтів із ризиком гіперкаліємії, наприклад у разі ниркової недостатності, лікування калійзберігаючими діуретиками чи антагоністами альдостерону).

Учасники дотримувалися дієти протягом 4 тиж, після чого їх спостерігали ще 8 тиж. Первинною кінцевою точкою була сумарна оцінка пов'язаної зі здоров'ям якості життя за Канзаським опитувальником кардіоміопатії (KCCQ).

Пацієнти мали можливість обирати з різноманітних продуктів харчування, напівфабрикатів і готових страв, при цьому дослідники, за їхніми словами, доклали максимум зусиль, щоб ці продукти були привабливими, й навіть самі куштували деякі страви.

Учасників не заохочували доповнювати дієтичні страви іншими продуктами, хоча це дозволялося робити. Також дослідники усвідомлювали, що пацієнти можуть вживати «недозволену» їжу – наприклад, на вечірках у друзів, святкуваннях тощо.

Результати показали, що пацієнти дотримувалися дієти DASH у середньому 23 дні протягом 4 тиж.

Після 12 тиж сумарна оцінка KCCQ значно ( $p < 0,001$ ) підвищилася в обох групах, що свідчило про зменшення симптомів СН і фізичних обмежень, проте в основній групі це підвищення становило 18 балів (одне стандартне відхилення), тоді як у контрольній – лише 1,7 бала ( $p = 0,053$ ).

Також в основній групі спостерігалася сильна тенденція до меншої кількості госпіталізацій із приводу погіршення СН ( $p = 0,055$ ) і кількості днів стаціонарного

лікування (17 vs 55;  $p = 0,06$ ). На переконання авторів, різниця за цими показниками ледь не досягла статистичної значущості через малу кількість учасників ( $n = 66$ ), однак отримані результати переконливо свідчать про доцільність проведення масштабнішого дослідження.

### **Госпіталізовані хворі на СН зі збереженою ФВ мають кращий прогноз, якщо їх лікує кардіолог або спеціаліст із СН**

Доктор Кейтлін Дресчер (США) на конгресі HFSA представила результати ведення пацієнтів ( $n = 151$ ), яких протягом 4 міс госпіталізували у велику академічну клініку Бостона з приводу гострої СН зі збереженою ФВ.

Третина цих пацієнтів ( $n = 50$ ) були доручені лікарям загальної практики, котрі лише у виняткових випадках зверталися по консультацію до кардіолога. Ці пацієнти частіше страждали на некардіальні супутні захворювання, зокрема хронічну обструктивну хворобу легенів і діабет.

З іншого боку, в пацієнтів, яких спостерігали кардіологи чи спеціалісти із СН ( $n = 101$ ), частіше визначали ФП і патологію клапанів. Протягом періоду перебування в стаціонарі та на момент виписки вони отримували значно вищі дози діуретиків. На думку К. Дресчер, інтенсивніше ведення цієї групи хворих забезпечило кращі результати лікування (табл.).

### **Підводні камені лікування пацієнтів із СН та багатьма супутніми захворюваннями**

Безрецептурні ліки є надто слабкими, щоб спричинити будь-яку шкоду, а отже, безпечні. Чи не так?

Ця поширена помилкова думка є великою проблемою в пацієнтів із СН: зазвичай вони мають декілька супутніх захворювань і консультиються різними спеціалістами, кожен з яких «озброєний» власними бланками рецептів і порадами щодо застосування безрецептурних препаратів.

У результаті пацієнти часто отримують від кількох лікарів рекомендації, що конфліктують або прямо суперечать одне одному, та вимушені приймати набір рецептурних і безрецептурних препаратів, які не завжди є сумісними.

Питанням взаємодії між ліками було присвячене спеціальне засідання в рамках конгресу HFSA, на котрому обговорювали стратегії запобігання небажаним взаємодіям та їх наслідкам у пацієнтів із СН, які мають супутні хронічні стани, як-от артрит, діабет або клінічна депресія, чи самостійно

застосовують безрецептурні препарати, харчові добавки чи альтернативні методи лікування.

Модератор засідання, доктор **Вільям Бейкер (США)** наголосив, що ведення супутніх захворювань може бути так само важливим, як і лікування СН, отож потенційні лікарські взаємодії завжди слід брати до уваги.

За спостереженнями доктора **Захарії Кокса (США)**, мотивація до лікування больових хронічних станів є дуже високою, й нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) приймають 83% дорослого населення. Третина пацієнтів переконані, що НПЗП можна безпечно поєднувати з рецептурними препаратами. Лікарі-спеціалісти часто застерігають хворих від прийому НПЗП, але не надають їм кращої альтернативи лікування болю.

Багато пацієнтів із СН також страждають на ІХС. Добре відомо, що НПЗП можуть змінювати антитромбоцитарні ефекти ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Більшість НПЗП зв'язуються з циклооксигеназою 1 типу тромбоцитів зворотно, тоді як зв'язок АСК із цим ферментом триває 5-7 днів. Через це НПЗП, зокрема ібупрофен, можуть зменшувати антитромбоцитарну дію АСК, якщо їх приймати до АСК (F. Catella-Lawson et al., 2001). Ібупрофен рекомендовано приймати через 30 хв після чи за 8 год до прийому АСК. Однак, якщо ібупрофен приймати постійно, він втручатиметься в дію АСК незалежно від черговості прийому.

Доктор З. Кокс зазначив, що неаспіринові НПЗП у разі хронічного прийому також підвищують рівень АТ і знижують ефективність антигіпертензивних препаратів. У пацієнтів групи ризику, зокрема у хворих із безсимптомною систолічною ДЛШ, НПЗП підвищують імовірність розвитку СН, а в пацієнтів із діагностованою СН асоціюються з її погіршенням.

Окрім того, в пацієнтів із СН НПЗП значущо та дозозалежно підвищують загальну смертність із ВР 1,9 (95% ДІ 1,0-2,8) для ібупрофену та 9,0 (7,4-10,6) для диклофенаку, а також ризик госпіталізації з приводу будь-яких причин – ВР 1,5 (1,2-1,9) та 1,6 (1,2-2,3) відповідно (G.H. Gislason et al., 2009; J. Feenstra et al., 2002).

На думку З. Кокса, альтернативою НПЗП можуть бути парацетамол і топічні НПЗП. Однак ефекти останніх у пацієнтів із СН практично не вивчалися, і нижчі системні рівні не обов'язково забезпечуватимуть нижчий ризик кардіоваскулярних подій. Пацієнтам із тяжкою хронічною СН доктор З. Кокс «не соромиться призначати» навіть наркотичні анагетички коротким курсом, аби уникнути небажаних ефектів НПЗП.

У США налічується близько 55 тис. різних дієтичних добавок, зауважив З. Кокс. Половина дорослого населення країни використовує їх, одночасно приймаючи рецептурні препарати. Імовірність поєднання дієтичних добавок із кардіоваскулярними рецептурними засобами у 2,5 раза вища, ніж із препаратами інших груп.

Опитування показало, що половина споживачів дієтичних добавок не повідомляють про їх використання лікарю, оскільки не вважають це важливим. Першими трьома причинами незгадування про застосування дієтичних добавок під час візиту до лікаря були: «Я передчував, що лікарю це не сподобається», «Я гадав, що це не має значення для мого лікування» та «Ніхто не запитував мене про це».

Навіть якщо не враховувати поєднання дієтичних добавок і препаратів для лікування СН, у США добавки щороку стають причиною 23 тис. госпіталізацій у відділення невідкладної допомоги, найчастіше з приводу кардіоваскулярних

**Таблиця. Порівняння результатів лікування пацієнтів, госпіталізованих із гострою СН зі збереженою ФВ, залежно від того, які лікарі їх спостерігали**

Кінцева точка	Лікарі загальної практики (n=50)	Кардіологи / спеціалісти із СН (n=101)	p
Катетеризація серця протягом періоду перебування в стаціонарі, %	4,0	18,8	0,013
Доза діуретику на момент виписки (еквівалент фуросеміду, мг)	152	267,1	0,017
Запланований візит до кардіолога після виписки, %	49,0	86,1	<0,001
Плановий візит до кардіолога в перші 7 днів після виписки, %	4,0	18,8	0,013
Плановий візит до кардіолога в перші 14 днів після виписки, %	12,0	34,7	0,003
<b>Повторна госпіталізація з приводу погіршення СН або смерть від будь-яких причин</b>			
Протягом 7 днів після виписки*, %	16,0	5,0	0,023
Протягом 30 днів після виписки, %	32,0	23,0	0,280

Примітка. \*Випадків смерті не було.

симптомів, відзначив 3. Кокс. Серед таких випадків 25% пов'язані з добавками для схуднення й 10% – з «енергетичними» продуктами. Багато дієтичних добавок містять інгредієнти, не вказані на упаковці, наприклад анаболічні стероїди чи силденафіл.

Як зазначила доктор **Шеріл Чоу (США)**, інтерес до популярної добавки коензиму  $Q_{10}$  при СН частково пояснюється його біохімічною роллю в мітохондріях, антиоксидантними ефектами та підтриманні цілісності клітинних мембран, а також спостереженнями його знижених рівнів у пацієнтів із СН (S. Sander et al., 2006).

У дослідженні С. Morisco і співавт. (1993) за участю 641 пацієнта із СН III-IV ФК за NYHA додавання коензиму  $Q_{10}$  до стандартної на той час терапії асоціювалося зі зниженням ризику госпіталізацій із приводу погіршення СН ( $p < 0,001$ ).

Пізніше в дослідженні Q-SYMBIO пацієнтів із СН III-IV ФК за NYHA ( $n=420$ ) рандомізували для прийому дієтичної добавки з коензимом  $Q_{10}$  або плацебо протягом 2 років на додаток до стандартного лікування, що включало інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту в 90% хворих і  $\beta$ -блокатори – в 70% (S.A. Mortensen et al., 2014). Ризик первинної кінцевої точки (погіршення СН, кардіоваскулярна смерть, імплантація механічного допоміжного пристрою чи ургентна трансплантація серця) знизився вдвічі в групі добавки (ВР 0,50; 95% ДІ 0,32-0,80;  $p=0,003$ ), ризик смерті зменшився на 42%. Утім, це дослідження мало суттєві недоліки, зокрема незвично поєднану первинну кінцеву точку, відсутність даних щодо вихідних рівнів коензиму  $Q_{10}$  і неспроможність залучити заплановану кількість хворих ( $n=550$ ). У будь-якому разі для достатньої статистичної сили в дослідженні мали взяти участь тисячі, якщо не десятки тисяч, пацієнтів, оскільки абсолютна частота клінічних подій була дуже низькою.

Небажані події спостерігалися з однаковою частотою в обох групах, однак, як свідчить клінічний досвід доктора Ш. Чоу, коензим  $Q_{10}$  може знижувати рівень АТ і ослаблювати ефекти варфарину, що потребує частішого контролю міжнародного нормалізованого відношення.

Одними з найпоширеніших у світі рослинних лікарських засобів є препарати та дієтичні добавки з листям, ягодами чи квітами представників роду *Crataegus* (глід). Ці частини рослини містять низку кардіоактивних глікозидів, дія яких подібна до такої дигоксину. Глід також має вазоактивні властивості

завдяки високим концентраціям олігомерних проціанідинів, так само, як чай, какао та червоне вино. Відповідно, він може посилювати ефекти дигоксину та знижувати АТ.

Утім, у дослідженні SPICE, в якому понад 2600 хворих на СН зі зниженою ФВ рандомізували для прийому комерційного екстракту глоду (WS-1442, Schwabe Pharmaceuticals, Німеччина) на додаток до стандартних ліків, не вдалося продемонструвати значного впливу на первинну кінцеву точку – поєднання випадків раптової смерті, фатального чи нефатального інфаркту міокарда, смерті чи госпіталізації внаслідок прогресування СН після 24 міс терапії (C.J. Holubarsch et al., 2008).

Отож, як зазначила доктор Ш. Чоу, пацієнтів слід інформувати, що глід не є рекомендованим сучасними керівництвами та, ймовірно, не допоможе в лікуванні СН.

Доктор **Майкл Моранвіл (США)** повідомив, що в пацієнтів із СН клінічна депресія трапляється на 70% частіше, ніж у загальній популяції, асоціюється з триразовим збільшенням ризику госпіталізації та дворазовим підвищенням смертності.

Погіршення прогнозу за наявності депресії може бути зумовлене різними безпосередніми та опосередкованими причинами, як-от підвищена втомлюваність і зменшена увага до себе (пов'язані зі зниженим комплаєнсом), збільшення маси тіла, активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (підвищення рівня альдостерону), порушення балансу автономної нервової системи (зменшення варіабельності частоти серцевих скорочень і частіші аритмії) тощо.

Досліджень лікування депресії при СН, на жаль, небагато, проте існує велика кількість препаратів, схвалених для лікування депресії взагалі. Керівництва з психіатрії зазначають, що більшість антидепресантів мають приблизно однакову ефективність і не віддають перевагу якомусь конкретному засобу. Тож вибір препарату має ґрунтуватися на побічних ефектах, лікарських взаємодіях і попередньому досвіді антидепресивної терапії.

У деяких дослідженнях за участю пацієнтів із СН антидепресанти покращували ФВ ЛШ, проте в інших навіть погіршували прогноз.

Два визначні дослідження в пацієнтів із клінічною депресією та СН II-IV ФК за NYHA зі зниженою ФВ ЛШ – 12-тижневе SADHART-CHF ( $n=469$ ) та 2-річне MOOD-HF ( $n=372$ ) – не виявили шкоди від застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). З іншого боку,



СІЗЗС у цих дослідженнях не чинили будь-якого впливу на тяжкість депресії, частоту госпіталізацій і смертність. На думку М. Моранвіла, це можна пояснити пильним спостереженням пацієнтів обох груп медсестрами, які пройшли спеціалізоване психіатричне навчання.

Багато препаратів для лікування депресії, зокрема трициклічні антидепресанти (ТЦА), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, а також антагоністи серотоніну та зворотного захоплення, можуть спричиняти ортостатичну гіпотензію. ТЦА та СІЗЗС також можуть подовжувати інтервал QT. Під час лікування СІЗЗС підвищується ризик виникнення кровотеч (серотонін пригнічує агрегацію тромбоцитів), особливо в разі поєднання з антитромбоцитарними препаратами.

Ще недавно кардіологи загалом вважали, що ліки проти діабету є скоріше шкідливими, ніж корисними, через їхні побічні ефекти, які насправді лише імітують симптоми СН, або через підвищення ризику розвитку СН, зазначив доктор **Джейкоб Юделл (Канада)**.

Справді, низка протидіабетичних препаратів сприяє збільшенню маси тіла, що асоціюється з ризиком розвитку СН. Так, метааналіз рандомізованих досліджень засвідчив, що з кожним збільшенням ваги на 1 кг протягом року ризик уперше діагностованої СН зростає на 6% (J.A. Udell et al., 2015).

Сприяття збільшенню маси тіла можуть, зокрема, інсулін, похідні сульфонілсечовини та тiazолідиніони; призначення цих препаратів, на думку Д. Юделла, хворим на СН необхідно за можливості уникати.

Також, імовірно, не слід застосувати (чи принаймні призначати з обережністю) інгібітори дипептидилпептидази-4, такі як саксагліптин або алогліптин, через потенційне підвищення ризику розвитку СН.

Метформін, один із найстаріших препаратів серед сучасних засобів лікування діабету 2 типу, вважається першою лінією протидіабетичної терапії в пацієнтів із СН. Раніше СН була серед протипоказань до призначення метформіну через ризик лактатацидозу, проте сьогодні доведені його ефективність і безпека в цій популяції хворих. Насправді лікування метформіном може навіть збільшувати виживаність пацієнтів із СН.

Нещодавно були виявлені кардіопротекторні ефекти двох інших класів протидіабетичних препаратів, а саме інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера-2 (SGLT2), таких як канагліфлозин, дапагліфлозин і емпагліфлозин, та агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), як-от ліраглутид, семаглутид або ліксизенатид.

Кардіоваскулярні ефекти інгібіторів SGLT2, імовірно, опосередковані натрійурезом. Ці препарати зменшують об'єм плазми (приблизно на 7%), знижують рівень АТ та альбумінурію (на 30-40%). У багатьох хворих на СН завдяки гемодинамічним ефектам інгібіторів SGLT2 можна зменшувати дозування діуретиків.

**За матеріалами [www.escardio.org](http://www.escardio.org), [meeting.hfsa.org](http://meeting.hfsa.org).**

*Підготував Олексій Терещенко ■*

# Новости ежегодного саммита Европейской ассоциации по сердечной недостаточности



HFA  
Heart Failure  
Association

4 ноября в г. Краков (Польша) состоялся 7-й ежегодный саммит президентов национальных обществ по изучению сердечной недостаточности (СН) Ассоциации СН (HFA) Европейского общества кардиологов (7<sup>th</sup> National Heart Failure Societies Presidents Summit of Heart Failure Association of the ESC).

В форуме приняли участие эксперты – представители европейских обществ по изучению проблем диагностики и лечения СН и рабочих групп по разработке медицинских реформ. Основное внимание участников саммита было сосредоточено на особенностях ведения пациентов с СН в различных странах, вопросах сотрудничества специалистов в этой области с целью оптимизации клинической тактики ведения пациентов, а также возможности реализации проекта ESC Atlas of Cardiology (подробнее: <https://www.escardio.org/Research/ESC-Atlas-of-cardiology>).

На пленарных заседаниях председательствовал президент HFA, профессор Frank Ruschitzka (Швейцария). Заседание первой сессии было посвящено обсуждению главных достижений работы HFA в общем (по данным доклада профессора Frank Ruschitzka), а также проанализирована работа представительств HFA в Германии, Италии, России.

Во время второй сессии польский конгрессмен Piotr Ronikowski поприветствовал всех участников саммита от лица премьер-министра Польши Beata Szydlo. Президент HFA Frank Ruschitzka выразил благодарность организаторам саммита за теплый прием участников. Главные медицинские специалисты Польши рассказали о достижениях в кардиологии, гериатрии, семейной медицине за последние годы. Вторая сессия завершилась подписанием официальных документов о сотрудничестве между HFA и Министерством здравоохранения Польши.

Заседание третьей сессии было посвящено детальному обсуждению проекта создания реестра пациентов с хронической СН (ХСН) в Европе (HF ATLAS), а также был заслушан отчет о состоянии проблемы трансплантации сердца в европейских странах.

Заседание четвертой сессии прошло в режиме свободного общения всех национальных обществ HFA в соответствии с предложенными вопросами, среди которых были следующие:

- Какие ответственные органы контролируют реализацию современных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН в клинической практике?
- Как контролируется количество пациентов с ХСН в лечебных учреждениях в каждой стране?
- Каким образом каждая страна будет принимать участие в создании Европейского реестра пациентов с ХСН (HF ATLAS)?



Пятая сессия была посвящена подведению итогов свободного общения, презентации главных вопросов, масштабов мероприятий и мест проведения HFA Congress 2018, Summer school, workshops, National Heart Failure Societies Presidents Summit.

Главным событием саммита можно считать подписание польской Декларации по внедрению Национальной программы профилактики и лечения СН. В основе данной программы лежат изменения в системе здравоохранения, достигнутые путем интеграции и совершенствования стационарной и амбулаторной служб медицинской помощи на разных уровнях, а также улучшения диагностики и лечения СН. С сокращенным текстом декларации можно ознакомиться ниже:

*«Декларация Польского медицинского общества, в которой указывается на необходимость реализации Национальной программы профилактики и лечения СН:*

*Мы, нижеподписавшиеся, настоящим подтверждаем, что:*

*Несмотря на увеличение продолжительности жизни в начале XXI века вследствие более эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, последние по-прежнему остаются ведущей причиной смертельных исходов в Польше.*

*СН – «эпидемия» XXI века.*

*СН является конечной (терминальной) стадией большинства сердечно-сосудистых заболеваний и значительной проблемой, касающейся не только пожилых, но и молодых пациентов. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца являются основными заболеваниями, ведущими к возникновению СН, и более 12 млн жителей Польши попадают в группу риска развития СН в течение жизни.*

*На сегодняшний день число больных СН в Польше составляет около 1 млн, а количество новых случаев в год достигает 220 тыс. СН ежегодно является причиной 60 тыс. случаев*

смерти и примерно 180 тыс. случаев госпитализации. Таким образом, СН – самая распространенная причина госпитализаций в Польше. СН – глобальная проблема системы здравоохранения Польши и всего мира. В современную эпоху огромных прорывов в развитии медицины возможности эффективной профилактики и лечения СН все еще не полностью реализованы.

Проблемы остаются в области стационарного, амбулаторного лечения СН, комплексного ухода за пациентами представителями разных медицинских специальностей. Во многих странах наблюдаются проблемы в области финансирования расходов на лечение СН. Принимая во внимание вышеупомянутые факты, мы считаем абсолютным необходимым запуск Национальной программы профилактики и лечения СН. Программа должна основываться на трех основных принципах:

1. Повышение осведомленности населения о факторах риска, ведущих к развитию СН.

2. Внедрение системных мероприятий по профилактике СН, включая оптимизацию лечения наиболее распространенных заболеваний, приводящих к развитию СН (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета).

3. Внедрение комплексной медицинской помощи пациентам с СН и их семьям (комплексный уход за пациентом с СН).

Определены две основные цели программы:

1. Снижение заболеваемости СН в Польше в течение следующего десятилетия.

2. Уменьшение негативных последствий для здоровья, а также социальных и экономических последствий СН.

В декларации указывается, что достижение основных целей Национальной программы профилактики и лечения СН возможно при условии решения следующих задач:

- реализация деятельности, направленной на повышение информированности общества о факторах риска, ведущих к развитию СН, современных вариантах профилактики и лечения СН, а также привлечение пациентов, их семей и добровольцев к процессу обучения;

- разработка и внедрение комплексной программы профилактики СН, нацеленной на три наиболее важные с эпидемиологической точки зрения группы пациентов, а именно: на пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца;

- реализация скоординированной программы лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, основной целью которой является снижение частоты случаев постинфарктной СН;

- раннее выявление СН;

- предотвращение прогрессирования СН путем лечения в соответствии с действующими рекомендациями ESC, включая фармакотерапию, использование специальной аппаратуры, чрескожные и хирургические вмешательства, комплексную реабилитацию, улучшение качества жизни и прогноза у пациентов с СН;

- радикальное повышение доступности медицинской помощи пациентам с СН, особенно амбулаторного лечения, проводимого различными специалистами (семейными врачами, терапевтами, кардиологами и гериатрами) с учетом важной роли медсестер, физиотерапевтов, психологов, диетологов. Следует повышать также доступность современных технологий (например, телемедицинских услуг);

- оказание высокоспециализированной помощи пациентам с прогрессирующей СН и паллиативной помощи больным на терминальной стадии заболевания;

- определение качественных показателей и мониторинг последствий профилактических и терапевтических мер на популяционном уровне;

- развитие науки и образования для дальнейшего прогресса медицинской помощи при СН;

- повышение финансовой и организационной эффективности системы здравоохранения».

Президент Польского кардиологического общества, профессор Piotr Ponikowski в своем видеообращении, посвященном подписанию декларации, отметил, что идея подготовки документа возникла благодаря примеру соседней страны – Словении, где декларация о необходимости усовершенствования ведения пациентов с СН была подписана 2 года назад. Piotr Ponikowski сообщил также, что декларацию подписали представители четырех специальностей: кардиологи, гериатры, терапевты и семейные врачи, и это стало первым шагом к изменению ситуации в области профилактики и лечения СН. Этот проект поддержали премьер-министр и министр здравоохранения Польши, продемонстрировав свое согласие с тем, что СН следует рассматривать как серьезное испытание для любого общества.

В рамках саммита прошло заседание рабочей группы НФА, посвященное обсуждению имплементации новых европейских рекомендаций по диагностике и лечению СН в практику.

Кроме того, на мероприятии немало внимания было уделено обсуждению роли медсестры как важной составляющей медицинской команды, которая осуществляет присмотр за пациентами с СН в амбулаторных условиях. По данным европейских образовательных программ, медицинская сестра отвечает за оптимизацию лечения пациентов в амбулаторных условиях, является связующим звеном между пациентом и медицинской командой, мониторит ранние индикаторы клинической декомпенсации состояния пациента, а также отвечает за образование пациента относительно его заболевания. Разработанный НФА на сегодняшний день учебный план для медицинских сестер включает обязательный и необязательный модули. Согласно главному модулю медицинская сестра по присмотру за пациентами с СН должна мониторить клиническое состояние пациента, информировать пациента и его родственников о клинических проявлениях и последствиях СН, диете, возможности физических нагрузок, уметь оказать помощь в случае наступления острой СН, понимать отличия предоставления медицинской помощи в случае установления механических приборов для поддержания кровообращения и трансплантации сердца. Однако, к сожалению, в настоящее время такие высококвалифицированные медицинские сестры существуют лишь в девяти европейских странах.

Организаторы саммита выразили надежду, что выводы, сделанные на мероприятии, найдут отражение в практической деятельности национальных ассоциаций / рабочих групп в каждой европейской стране.

Подготовила **Дарья Коваленко** ■

# Органические нитраты как интегральная часть оптимальной консервативной терапии стабильной ишемической болезни сердца

**К.А. Бобрышев**

Донецкий национальный медицинский университет

## Принципы лечения стабильной ишемической болезни сердца

В лечении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) используют коронарную реваскуляризацию и оптимальную консервативную терапию (ОКТ). К реваскуляризации относятся чрескожные транслюминальные коронарные вмешательства (ЧТКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Интервенционные методы продемонстрировали высокую стартовую эффективность и низкий риск побочных эффектов. Поэтому коронарной реваскуляризации в лечении стабильной ИБС отводят приоритетное место. Однако вмешательства на сосудах сердца нельзя считать панацеей, поскольку у многих пациентов ЧТКВ и АКШ стенокардию не ликвидируют. По данным P. Segguy и соавт. (2001), через 12 мес после стентирования нескольких коронарных артерий стенокардия сохраняется в 21% случаев, а ЧТКВ избавляет от ангинозных приступов не более 2/3 больных (COURAGE, 2007). Дело в том, что интервенционные методы не предотвращают ни рестеноза артерий, на которых проводили вмешательство, ни поражения ранее интактных сосудов. Следовательно, лечение стабильной ИБС с помощью только коронарной реваскуляризации невозможно — эти пациенты нуждаются в ОКТ. Причем рандомизированные клинические испытания показали, что по влиянию на общую смертность, сердечно-сосудистую летальность и частоту фатального/нефатального инфаркта миокарда ОКТ не уступает ЧТКВ и АКШ.

ОКТ преследует такие цели: снизить риск острого коронарного синдрома (ОКС) и смерти; повысить способность выполнять физические нагрузки; улучшить качество жизни, избавив больного от симптомов ишемии. Этого достигают, изменяя образ жизни

пациента и проводя агрессивную медикаментозную терапию. Изменение образа жизни включает постоянную физическую активность, отказ от курения, здоровое питание и снижение массы тела. Медикаментозная терапия направлена на улучшение прогноза и устранение симптоматики. Улучшают прогноз антиагреганты и статины, а при систолической дисфункции левого желудочка также препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Борьбу с ангинозными приступами проводят, назначая бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), органические нитраты и другие средства.

## Механизмы антиангинального действия органических нитратов

Первыми препаратами, специально синтезированными для купирования и профилактики стенокардии, стали органические нитраты (W. Murrel, 1879). Однако механизм их действия удалось выяснить лишь относительно недавно. Оказалось, эти средства представляют собой пролекарства, которые высвобождают оксид азота. Проникая в стенку сосуда, оксид азота активирует гуанилатциклазу гладких мышц, в результате чего в них возрастает концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Он снижает внутриклеточное содержание кальция и тем самым расслабляет гладкую мускулатуру, уменьшая тонус сосудов. Таким образом, основным эффектом органических нитратов является системная вазодилатация.

Приступ стенокардии — конечное звено «ишемического каскада», который возникает из-за дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к сердечной мышце. Органические нитраты корригируют оба патогенетических звена ишемии.

Главными факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде, служат преднагрузка, постнагрузка, сила и частота сердечных сокращений (ЧСС). Поскольку нитраты вызывают венодилатацию, они ограничивают приток крови к сердцу, препятствуя его диастолическому наполнению и чрезмерному растяжению миокарда. Кроме того, из-за снижения преднагрузки падает внутрижелудочковое давление и улучшается субэндокардиальный кровоток в диастолу. Расширяя артериолы, органические нитраты снижают среднее артериальное давление (АД), т.е. постнагрузку. ЧСС эти препараты увеличивают. Ее прирост связан с активацией симпатoadренальной системы, которую стимулирует падение как пред-, так и постнагрузки. Однако влияние хронотропного эффекта нитратов на потребность миокарда в кислороде полностью перекрывается их вазодилатирующим действием. Инотропизма миокарда органические нитраты заметно не меняют.

Доставка кислорода к мышце сердца в основном зависит от проходимости коронарных сосудов. Нитраты расширяют субэпикардиальные артерии, благодаря чему кровоток в миокарде возрастает. Этот эффект невелик, но клинически значим: органические нитраты успешно купируют приступ вазоспастической стенокардии. Наконец, стимулируя цГМФ тромбоцитов, нитраты в какой-то мере подавляют их агрегацию и, возможно, препятствуют тромбозу при ОКС. Вклад перечисленных механизмов в реализацию антиангинального действия нитратов различен. Наибольшее значение имеет снижение преднагрузки, несколько меньшую роль отводят уменьшению постнагрузки, дилатация коронарных артерий существенна лишь в особых случаях, а влияние на тромбоциты имеет скорее гипотетический характер.

#### Показания к назначению органических нитратов

Согласно «Руководству по ведению пациентов со стабильной ИБС» Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) нитраты назначают для купирования и профилактики приступов стенокардии (табл. 1).

Таким образом, при стабильной ИБС органические нитраты служат препаратами выбора для:

- 1) купирования приступа стенокардии;
- 2) профилактики и купирования вазоспастической стенокардии (наряду с АК).

Как препараты второй линии органические нитраты следует назначать для профилактики приступов стенокардии напряжения:

- 1) в составе комбинированной терапии при недостаточной эффективности БАБ и АК;
- 2) при непереносимости (развитии побочных эффектов) БАБ и АК или противопоказаниях к их приему.

Органическим нитратом, который не только купирует приступы стенокардии, но и предупреждает их возникновение, является изосорбида динитрат.

Для купирования приступов стенокардии изосорбида динитрат выпускают в форме спрея/аэрозоля (Изокет). По сравнению с таблетированным нитроглицерином, который еще распространен в нашей стране, Изокет обладает рядом преимуществ (табл. 2).

Для купирования приступа стенокардии принимают от 1 до 3 доз Изокета (1,25-3,75 мг). В момент распыления препарата задерживают дыхание, сделав перед этим глубокий вдох. За один раз используют только 1 дозу, после чего 30 с дышат через нос и лишь после этого повторно распыляют очередную дозу Изокета. При выраженной/нестереотипной загрудинной боли, когда допускают возможность ОКС, препарат принимают с 5-минутными интервалами трехкратно, под контролем АД и ЧСС. Если

**Таблица 1. Органические нитраты как антиангинальные средства – доказательный подход (ESC, 2013)**

Показания к назначению	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется принимать короткодействующие нитраты	I	B
Препаратами выбора, контролирующими ЧСС и симптомы ишемии, являются БАБ и АК	I	A
Препаратами второго ряда, которые используют в составе комбинированной терапии, служат длительнодействующие нитраты, ивабрадин, никорандил и ранолазин. Выбор конкретного препарата зависит от его переносимости, величины ЧСС и АД	IIa	B
Допустимо рассматривать целесообразность назначения триметазида в качестве препарата второй линии	IIb	B
У некоторых больных в зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости конкретных средств препараты второго ряда могут быть препаратами выбора	I	C
У больных с вазоспастической стенокардией следует рассмотреть возможность назначения АК и нитратов, тогда как прием БАБ должен быть исключен	IIa	B

Таблица 2. Преимущества Изокета перед таблетированным нитроглицерином

- Антиангинальный эффект наступает быстрее (за счет орошения большей площади слизистой оболочки полости рта)
- Антиангинальный эффект длится дольше в 4-10 раз (не менее 1 ч, тогда как действие нитроглицерина не превышает 5-15 мин)
- Удобство и безопасность применения (таблетки нитроглицерина могут крошиться, а это задерживает его прием и повышает риск абсорбции препарата кожей)
- Длительный срок хранения, который соответствует указанному изготовителем, – 4-5 лет (нитроглицерин теряет свои свойства уже через 1 мес после раскрытия упаковки)
- Удобство хранения (не нужно запоминать дату, когда была раскрыта упаковка)

систолическое АД составляет <90 мм рт. ст., а ЧСС равно >100 или <50 ударов в минуту, Изокет не назначают, а пациента начинают вести по стандартам ALS/ACLS для ОКС.

Купирование вазоспастической стенокардии Изокетом осуществляют по тем же принципам, которые используют при стенокардии напряжения. Профилактику коронарспазма, индуцированного диагностическими/лечебными процедурами на сердце (в том числе его катетеризацией), проводят 1-2 дозами препарата, назначаемыми за 60 мин до вмешательства. Аналогично поступают у пациентов со стенокардией Принцметала, поскольку приступы загрудинной боли у них часто возникают в одно и то же время суток.

Следовательно, Изокет можно назначать не только для купирования, но и для профилактики приступов стенокардии. Однако для ее предупреждения целесообразнее применять таблетированный изосорбида динитрат – Кардикет. После перорального приема его антиангинальный эффект наступает через 15-30 мин и длится до 12 ч (продолжительная форма).

Согласно рекомендациям ESC (2013), помимо органических нитратов, к препаратам второго ряда относятся также никорандил, ранолазин, триметазидин и ивабрадин. Никорандил и ранолазин как антиангинальные средства распространения в Украине не получили. По сравнению с нитратами прием триметазидина обоснован более низким классом рекомендаций (табл. 1), т.е. имеет меньшую доказательную базу. Ивабрадин же в отличие от нитратов при несинусовом ритме, в частности фибрилляции/трепетании предсердий, неэффективен. Кроме того, этот препарат не назначают пациентам с брадикардией или тенденцией к ней.

Прием Кардикета как антиангинального препарата второго ряда при недостаточной эффективности БАБ и АК требует соблюдения ряда условий (табл. 3).

Также Кардикет назначают, если прием БАБ и АК вызвал побочные эффекты или у больного изначально были противопоказания к ним (табл. 4).

Суточная доза Кардикета составляет 20-120 мг, разделенных на 1-3 приема (в зависимости от формы препарата).

#### Основные побочные эффекты, противопоказания к приему и лекарственные взаимодействия органических нитратов

Большинство побочных эффектов, противопоказаний и взаимодействий с другими лекарствами определяются гемодинамическим действием нитратов (табл. 5).

Для того чтобы избежать побочных эффектов органических нитратов и повысить приверженность больных к терапии, следует придерживаться таких правил:

- 1) не назначать нитраты пациентам с противопоказаниями к ним;
- 2) принимать нитраты в положении лежа или сидя;
- 3) при головной боли, вызванной нитратами, рекомендовать больному одновременный прием ментола (например, в составе валидола);
- 4) поддерживать адекватный водный баланс (особенно актуально для лиц пожилого возраста);
- 5) отменять ингибиторы фосфодиэстеразы-5 за >24 ч (для силденафила) или >48 ч (для тадалафила) перед назначением нитрата (во избежание неконтролируемой артериальной гипотензии).

#### Толерантность к органическим нитратам

Толерантность к нитратам, включая перекрестную, может развиваться достаточно быстро, иногда в течение первых 12-24 ч. Тем не менее полная потеря чувствительности к изосорбида динитрату регистрируется не более чем у 10-15% больных, принимающих препарат в течение 1 мес.

Таблица 3. Условия приема Кардикета при недостаточной эффективности БАБ и АК у пациентов со стабильной ИБС

- III-IV функциональный класс стенокардии напряжения
- Предварительное назначение БАБ или недигидропиридинового АК
- Отсутствие приема дигидропиридинового АК (обладают схожими с нитратами гемодинамическими эффектами, из-за чего повышают риск побочных эффектов нитратов)

# НАДІЙНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ<sup>1</sup>

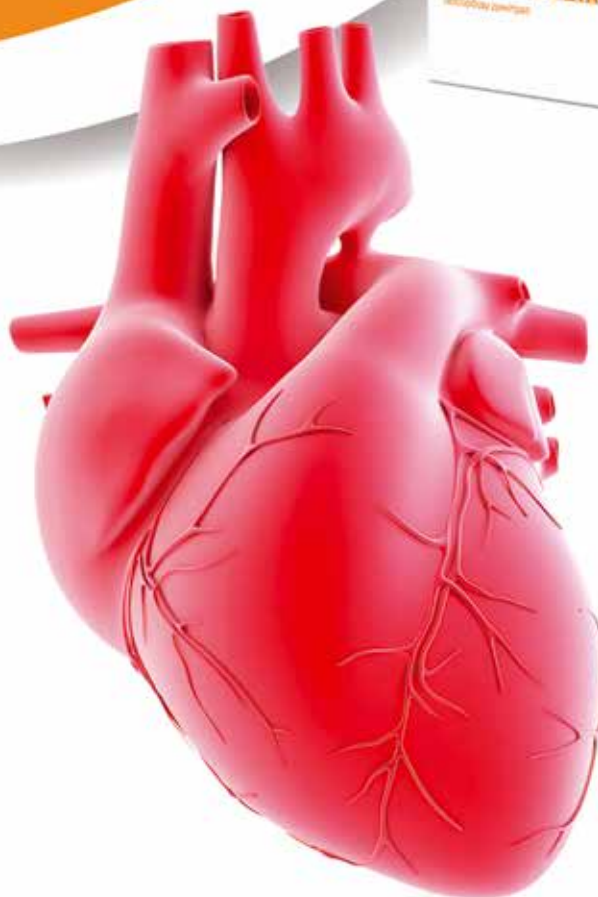
**КАРДИКЕТ® РЕТАРД,**  
Ізосорбиду динітрат,  
таблетки 20 мг, 40 мг, №50  
продовженої дії



**ІЗОКЕТ® СПРЕЙ,**  
Ізосорбиду динітрат,  
флакон 15 мл, 375 мг,  
300 доз



**ІЗОКЕТ®**  
розчин для ін'єкцій  
Ізосорбиду динітрат,  
10 мг/10мл



## Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів<sup>2</sup>

**КАРДИКЕТ® РЕТАРД.** Таблетки продовженої дії. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 таблетка продовженої дії містить 20 мг або 40 мг, або 60 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Профілактика та довготривале лікування стенокардії. **Препарат протипоказаний при:** гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або будь-якої допоміжної речовини; гострій недостатності кровообігу (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); вираженій анемії; тяжкій гіповолемії. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, сонливість. З боку серцевої системи: часто – тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії. З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс. З боку травного тракту: нечасто – нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), припливи. **Загальні порушення:** часто – астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №НУА/4491/01/01, UA/4491/01/02, UA/4491/01/03 від 15.09.2016, зміни внесені 12.06.2017.

**ІЗОКЕТ®.** Спрей оромукозний. **Склад:** діюча речовина: ізосорбиду динітрат; 1 доза (1 натискання на розпилювач) становить 0,05 мл розчину, що містить 1,25 мг ізосорбиду динітрату; 1 флакон з 15 мл (12,7 г) розчину містить 375 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Призначати дорослим: для лікування нападів стенокардії, крім випадків, зумовлених гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією; для попередження нападів стенокардії; при гострому інфаркті міокарда; при гострій лівшлуночкової серцевій недостатності. **Препарат протипоказаний при:** підвищеній чутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку, у разі неможливості корекції кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка за допомогою відповідних заходів; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій артеріальній гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжкій гіповолемії; тяжкій анемії; травмах голови; кровотечах; аортальному та/або мітральному стенозу; закритокутовій глаукомі; геморагічному інсульті; гіпотермії; тяжких розладах з боку печінки та нирок. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часті – запаморочення, сонливість. З боку серця: часті – тахікардія. З боку судинної системи: часті – ортостатична гіпотензія; нечасті – судинний колапс. З боку травної системи: нечасті – нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасті – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення:** часті – астенія (відсуття слабкості), почервоніння язика у місці введення. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 15 мл (300 доз) у флаконі, №1 в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №УА/3055/01/01 від 24.06.2016.

**ІЗОКЕТ®.** Розчин для інфузій. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 мл розчину містить 1,0 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні засоби. Вазодилатори, що застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Симптоматичне лікування нестабільної стенокардії додатково до стандартної терапії, довготривала терапія вазоспастичної стенокардії (стенокардії Принцметала); гостра лівшлуночкова серцева недостатність різної етіології (слабкість серцевого м'яза з порушенням функції лівого шлуночка); гострий інфаркт міокарда. **Протипоказання.** Гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гостра циркуляторна недостатність (шок, колапс); кардіогенний шок (крім випадків, коли кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка завдяки відповідним заходам утримується на достатньому рівні); гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; констриктивний перикардит; тампонада серця; тяжка артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжка гіповолемія; тяжка анемія; геморагічний інсульт; травма голови; захворювання, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску; аортальний та/або мітральний стеноз; закритокутова глаукома; гіпотермія. **Побічні реакції.** **Порушення з боку нервової системи.** Дуже часто: головний біль («нітратний головний біль»); часто: запаморочення, сонливість. **Порушення з боку серця.** Часто: тахікардія; нечасто: посилення симптомів стенокардії. **Порушення з боку судин.** Часто: ортостатична гіпотензія; нечасто: серцева недостатність (ноді може одночасно супроводжуватись брадистією та неритмічністю). **Порушення з боку шлуночко-кишкової системи.** Нечасто: нудота, блювання. **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.** Нечасто: алергічні реакції шкіри (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення та порушення у місці застосування.** Часто: астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Термін придатності після розведення.** Розведений розчин повинен бути введений протягом 24 годин. **Упаковка.** По 10 мл в ампулі, №10 у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №УА/3055/02/01 від 18.07.2013, зміни внесені 11.01.2016.

\*Докладну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівця у галузі охорони здоров'я.

<sup>1</sup> Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patient with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997;

Представництво «Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лімітед»,  
02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и,  
тел./факс: (044) 517 75 00, (044) 517 18 08, (044) 517 23 29

Alvogen

Причины толерантности к нитратам понятны не до конца. В числе возможных механизмов рассматривают следующие: истощение сульфгидрильных групп в организме, снижение биодоступности оксида азота, рост свободных радикалов, уменьшение синтеза цГМФ, активация вазоконстрикторных систем. Однако ни одно из средств, корригирующих эти механизмы (донаторы сульфгидрильных групп, аргинин, свободнорадикальные «ловушки», блокаторы PАС, карведилол), на толерантность к нитратам повлиять не могло.

Единственным подходом, который предупреждает потерю чувствительности к этим препаратам, является безнитратный период, т.е. перерыв в приеме нитратов на протяжении 10-12 ч, обычно в ночное

время. Безнитратный период у пациентов, получающих пероральный изосорбида динитрат, не повышает риска стенокардии в ночное время. Напротив, больные, использующие трансдермальные формы нитратов (пластырь), подвержены риску ночного приступа стенокардии.

#### Влияние органических нитратов на прогноз

В литературе имеют место довольно противоречивые сведения о влиянии органических нитратов на прогноз. Так, Y. Nakamura и соавт. (1999) оценили эффекты длительного приема органических нитратов пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда. По мнению исследователей, нитраты прогноз несколько ухудшают. Эти,

**Таблица 4. Побочные эффекты и противопоказания к приему БАБ и АК, которые обосновывают назначение Кардикета как препарата выбора для профилактики приступов стенокардии напряжения**

Фармакологическая группа	Побочные эффекты	Противопоказания, в том числе относительные
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сексуальная дисфункция</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Повышенная утомляемость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синусовая брадикардия</li> <li>• Синдром слабости синусового узла</li> <li>• Атриовентрикулярная блокада &gt;1 степени</li> <li>• Острая декомпенсация сердечной недостаточности / кардиогенный шок</li> <li>• Вазоспастическая стенокардия</li> <li>• Атеросклеротическая окклюзия периферических сосудов и синдром Рейно</li> <li>• Бронхообструктивный синдром</li> <li>• Склонность к гипогликемии при сахарном диабете</li> </ul>
Недигидропиридиновый АК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Запор</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синусовая брадикардия</li> <li>• Синдром слабости синусового узла</li> <li>• Атриовентрикулярная блокада &gt;1 степени</li> <li>• Острая декомпенсация сердечной недостаточности / кардиогенный шок</li> <li>• Систолическая дисфункция левого желудочка и/или застойная сердечная недостаточность</li> </ul>
Дигидропиридиновый АК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Периферические отеки</li> <li>• Головокружение</li> <li>• Гиперплазия десен</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиогенный шок</li> <li>• Выраженный аортальный стеноз</li> </ul>

**Таблица 5. Побочные эффекты, противопоказания и лекарственные взаимодействия органических нитратов**

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальная гипотензия, в том числе ортостатическая, и обмороки</li> <li>• Рефлекторная тахикардия</li> <li>• Головная боль</li> <li>• Приливы крови, чувство жара</li> <li>• Метгемоглобинемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АД &lt;90/60 мм рт. ст.</li> <li>• ЧСС &lt;50 и &gt;100 ударов в минуту</li> <li>• Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия</li> <li>• Геморрагический инсульт и черепно-мозговая травма (опасность ликворной гипертензии)</li> <li>• Закрытоугольная форма глаукомы</li> <li>• Дегидратация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил, варденафил)</li> <li>• Альфа-адреноблокаторы</li> <li>• Дигидропиридиновые АК</li> </ul>



а также другие данные послужили поводом пересмотреть место нитратов в антиангинальной терапии и отнести их к препаратам второго ряда. Однако обоснованность выводов Y. Nakamura и соавт. (1999) вызывает сомнения, поскольку тяжесть пациентов, получающих нитраты, была выше, чем у больных, которым нитраты оказались не нужны. Интересны результаты G. Ambrosio и соавт. (2010), которые проанализировали Глобальный регистр острых коронарных событий (n=52 693, 124 центра, 14 стран). Оказалось, что у пациентов, которые длительно принимают нитраты, ОКС имеет менее тяжелое течение, в частности

у них реже возникает элевация сегмента ST. Авторы объясняют это феноменом ишемического preconditionирования, который нитраты «моделируют» у больных. Кроме того, двигательная активность пациентов, получающих нитраты, больше. Выше и их приверженность к реабилитационным программам.

Органические нитраты остаются важным средством в лечении стабильной ИБС. Нельзя исключить, что дальнейшие исследования в очередной раз поменяют наше отношение к этим препаратам, и они вновь займут свою законную нишу в «антиангинальной тройке». ■

**Блокада ренин-ангиотензиновой системы при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ**

*M.S. Khan, G.C. Fonarow, H. Khan et al.*

*ESC Heart Fail., 2017. DOI: 10.1002/ehf2.12204*

**Обоснование**

На долю сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – ФВЛЖ (HFrEF) приходится примерно 50% всех случаев СН (Т. Owan, М. Redfield, 2005; А. Oktay et al., 2013). Прогноз у этих пациентов так же неблагоприятен, как при СН со сниженной ФВЛЖ (HFREF). Тем не менее терапии, которая улучшала бы исходы HFREF, до сих пор предложено не было (Т. Owan et al., 2006; R. Bhatia et al., 2006). Вот почему лечение, хотя бы умеренно влияющее на прогноз HFREF, имеет исключительную важность. Среди таких пациентов широко распространены артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек, которые способствуют возникновению и прогрессированию HFREF. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) улучшают течение этих заболеваний. Кроме того, иАПФ и БРА способствуют улучшению прогноза HFREF. Казалось бы, данные препараты должны благоприятно влиять и на HFREF. Однако в ходе рандомизированных клинических испытаний (РКИ) данное предположение не было подтверждено (S. Yusuf et al., 2003; J. Cleland et al., 2006; В. Massie et al., 2008). Это объясняется рядом причин: особенностями отбора пациентов, низкой частотой конечных точек (КТ), отсутствием «ослепления» (J. McMurray, 2006). Напротив, обсервационные исследования показали, что иАПФ и БРА потенциально способны улучшать течение HFREF (M. Mujib et al., 2013; L. Lund et al., 2012), хотя в систематические обзоры и метаанализы, которые проводились ранее, включались не все данные (Q. Zhang et al., 2016; M. Fu et al., 2012; C. Rain, G. Rada, 2015).

Целью исследования являлась оценка в систематическом обзоре и метаанализе влияния иАПФ и БРА на исходы HFREF с помощью качественного и количественного объединения всех доступных данных.

**Характеристика пациентов, методы и организация исследования**

Поиск оригинальных англоязычных статей с результатами обсервационных исследований и РКИ, опубликованных до января 2016 г., проводился

по ключевым словам в базе Medline. Критериями исключения были: 1) обзорная или редакционная статья; 2) публикация результатов субанализа или внутреннего анализа в рамках крупного исследования; 3) выборка из <10 пациентов; 4) отсутствие группы сравнения или четких критериев КТ; 5) преходящие симптомы недавно возникшего заболевания; 6) больные с трансплантацией сердца. Работа включалась в обзор, если в ней: 1) сравнивались иАПФ/БРА с плацебо или стандартной терапией; 2) длительность наблюдения составляла  $\geq 3$  мес. КТ служили: 1) общая смертность; 2) частота госпитализаций из-за обострения СН; 3) сердечно-сосудистая летальность; 4) общая частота госпитализаций; 5) комбинированная КТ (ККТ) – частота госпитализаций из-за обострения СН + общая смертность. Связь явлений измеряли относительным риском (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическую гетерогенность между исследованиями оценивали с помощью кокрановской  $X^2$  и  $I^2$  статистики. Все статистические тесты были двусторонними. В качестве уровня значимости был принят  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В анализ были включены 13 исследований с общей численностью 8676 пациентов в основной группе и 8608 больных в контрольной группе. В семи работах оценивались эффекты иАПФ, в 4 – БРА, в 2 – обоих лекарственных средств. Шесть исследований были обсервационными. Размер выборки колебался от 71 до 6658 пациентов. Критерием сохранности систолической функции ЛЖ служила его ФВ, превышающая 40, 45 или 50%. Средний возраст больных составлял 62-80 лет, доля мужчин – 15-60%, длительность наблюдения – 3-72 мес, средняя ФВ ЛЖ – 50,4-71,0%, число летальных исходов – 2-3194 случая. После объединения данных разных исследований средняя длительность наблюдения стала равной 24,8 мес, средний возраст больных – 79 лет, доля мужчин – 42%.

Объединенный анализ результатов РКИ не выявил снижения общей смертности (ОР 1,02; 95% ДИ 0,93-1,11;  $p=0,68$ ;  $I^2=0\%$ ). Напротив, анализ результатов обсервационных исследований показал, что общая смертность снижается (ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,95;  $p=0,005$ ;  $I^2=81,5\%$ ). После объединения результатов РКИ и обсервационных исследований умеренное влияние иАПФ и БРА на общую смертность сохранялось (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90-0,98;  $p=0,01$ ;  $I^2=67,5\%$ ). Если исключали исследования

с БРА, иАПФ значительно снижали общую смертность (ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,95;  $p=0,01$ ;  $I^2=75,1\%$ ). Ни иАПФ, ни БРА на сердечно-сосудистую летальность не влияли (ОР 1,00; 95% ДИ 0,903-1,12;  $p=0,953$ ;  $I^2=0\%$ ). Способность указанных препаратов уменьшать риск госпитализаций из-за обострения СН остается под вопросом: выявлена лишь тенденция к положительным изменениям (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83-1,01;  $p=0,074$ ;  $I^2=0\%$ ), причем только в РКИ, но не в обсервационных исследованиях. Не удалось показать, что иАПФ и БРА влияют на общую частоту госпитализаций (ОР 0,99; 95% ДИ 0,96-1,02;  $p=0,52$ ;  $I^2=0\%$ ) или ККТ (ОР 0,95; 95% ДИ 0,91-1,01;  $p=0,085$ ;  $I^2=0\%$ ).

### Выводы

Нельзя исключить, что иАПФ и БРА улучшают исходы НФрЕФ. Однако эту гипотезу нужно подтвердить в крупных и хорошо организованных исследованиях.

### Комментарии

Способность иАПФ и БРА улучшать прогноз НФрЕФ была продемонстрирована только потому, что в анализ были включены результаты обсервационных исследований. В ходе РКИ выявить положительные эффекты этих препаратов не удалось. Однако было бы преждевременно считать, что иАПФ и БРА не влияют на исходы НФрЕФ. Возможно, результаты РКИ объясняются особенностями их организации. Так, из исследования с иАПФ выбывало до 40% пациентов, а после первого года наблюдения почти треть больных стала получать «неослепленные» иАПФ. РКИ с БРА отличались гетерогенностью пациентов. Кроме того, для диагностики НФрЕФ здесь использовалась заниженная величина ФВ ЛЖ, а диастолическая функция ЛЖ при включении больных в исследование и вовсе не учитывалась. Между тем примерно у 2/3 пациентов диастолическая дисфункция ЛЖ или была небольшой, или отсутствовала вовсе. Имеет значение и стадия болезни, поскольку эффективность БРА обратно пропорциональна уровню натрийуретического пептида. Наконец, неспособность иАПФ и БРА улучшить прогноз НФрЕФ может объясняться пожилым возрастом пациентов и наличием у них множества сопутствующих заболеваний.

Для того чтобы выяснить, как иАПФ и БРА влияют на исходы НФрЕФ, необходимо провести крупные РКИ с качественным дизайном и длительным наблюдением за больными.

### Ситаглиптин у больных СД и СН — ретроспективное популяционное когортное исследование

По материалам статьи **D. Weir, F.A. McAlister, A. Senthilselvan et al.** *J. Am. Coll. Cardiol. HF*, 2014, Vol. 2, № 6, P. 573-582

### Обоснование

СН — частое осложнение СД 2 типа. Однако вопрос о том, как у таких больных следует контролировать уровень глюкозы в крови, до сих пор остается дискуссионным (D. Eurich et al., 2007). Пероральным гипогликемическим препаратом выбора у этих пациентов является метформин. Также применяют производные сульфонилмочевины и инсулин. В то же время возможность их назначения при СН ограничивается побочными эффектами, в частности задержкой жидкости, прибавкой массы тела и гипогликемией (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008; Summary of revisions for the 2013 clinical practice recommendations, 2013). Тиазолидиндионы, задерживающие жидкость, больным СН противопоказаны. Таким образом, перспективным является изучение роли модуляции инкретина в лечении СД 2 типа с сопутствующей СН.

Помимо гипогликемического эффекта, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДДП-4) обладают способностью улучшать функцию сердца и почек (N. Gomez et al., 2012). Ситаглиптин — первый и наиболее популярный ингибитор ДДП-4 в Северной Америке. Он угнетает апоптоз, гипертрофию и фиброз миокарда (B. Picatoste et al., 2013). Ингибиторы ДДП-4 не влияют на массу тела и оказывают положительное воздействие на прочие факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе липопротеины низкой и высокой плотности и уровень артериального давления (D. Drucker et al., 2010; A. Peters, 2010).

Недавно был проведен ряд исследований, целью которых была оценка безопасности ситаглиптина. По данным объединенного анализа (H. Patil et al., 2012) было установлено, что препарат на 52% снижает ОР «больших» сердечно-сосудистых событий. В других научных работах авторы (S. Engel et al., 2013; M. Monami et al., 2014) пришли к выводу об отсутствии влияния ингибиторов ДДП-4 на сердечно-сосудистые исходы. Правда, это были краткосрочные исследования, в которые включались лишь тщательно отобранные пациенты, причем сердечно-сосудистые исходы первичными ККТ (ПККТ) не являлись. Согласно результатам недавнего РКИ SAVOR саксаглиптин по сравнению с плацебо повышал

риск развития СН (B. Scirica et al., 2013). Напротив, в РКИ EXAMINE алоглиптин не оказывал никакого влияния на риск СН у больных с СД 2 типа и инфарктом миокарда (ИМ) или стенокардией напряжения в анамнезе (W. White et al., 2013). Учитывая противоречивость результатов, эксперты Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) решили изучить возможную связь между приемом саксаглиптина и госпитализацией из-за обострения СН. Для этого были затребованы дополнительные данные, полученные в РКИ SAVOR (FDA, 2014).

Цель исследования – оценить влияние ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и предшествовавшей СН.

#### Характеристика пациентов и организация исследования

Был выполнен анализ базы данных Национальной коммерческой базы страховых выплат гражданам США. Пациентов с СН выбирали среди лиц с СД 2 типа, получавших стартовую терапию метформином или производными сульфонилмочевины и находившихся под наблюдением врача. Сопоставлялись исходы у больных, получавших ситаглиптин и не принимавших этот препарат. ПККТ служила госпитализация + смерть из-за любой причины. Кроме того, оценивалась вторичная ККТ (ВККТ) – госпитализация или смерть из-за СН. После поправок на ряд демографических, клинических и лабораторных данных использовали гнездовой анализ типа «случай – контроль».

#### Результаты

В исследование было включено 7620 пациентов с СД 2 типа и СН. Медиана длительности наблюдения за ними составила 1,4 года. Таким образом, проанализировали 12 704 человеко-года. Ситаглиптин принимали 887 больных (12%; 521 человеко-год приема препарата). Метформин был назначен 3799 пациентам (49,9%; 3383 человеко-года). Производные сульфонилмочевины получали 2954 больных (38,8%; 3107 человеко-лет). Препараты назначали в любой момент времени, однако только после манифестации СН. Средний возраст обследованных составлял 54±8 лет. На долю мужчин приходилось 58% (4440 человек).

ПККТ вполне предсказуемо встречалась чаще при более высоком балле по шкале риска летального исхода, предшествующей госпитализации, ИМ или

нефропатии в анамнезе, приеме сердечно-сосудистых средств до начала манифестации СН. Также у этих пациентов были выше уровни общего холестерина (ОХ) и HbA<sub>1c</sub>. На момент диагностики СН они реже принимали иАПФ/БРА.

Между пациентами, принимавшими ситаглиптин и не получавшими препарат, отличий по возрасту, полу и социально-экономическому положению не было. В то же время у больных, которым назначали ситаглиптин, чаще регистрировались осложнения СД 2 типа (микро-/макрососудистые и др.) и ишемическая болезнь сердца до манифестации СН. Концентрация ОХ у них была немного ниже, в то же время они чаще принимали иАПФ/БРА и статины. Госпитализаций за год до диагностики СН у этих больных было меньше. Наконец, СН была чаще диагностирована на амбулаторном приеме, а не в стационаре.

К концу наблюдения ПККТ констатировали у 4137 больных (54,3%), среди которых 4076 пациентов были госпитализированы ≥1 раза (824 человека в связи с СН), а 408 больных (5,4%) умерли. ВККТ документировали у 1146 пациентов (15,0%).

Прием ситаглиптина по сравнению с его отсутствием ассоциировался с меньшим риском госпитализации либо смерти из-за любой причины (7,1 vs 9,2%). Однако после введения ковариантной поправки это отличие статистической значимости не достигало (корректированный ОР, кОР 0,84; 95% ДИ 0,69-1,03). Также не было найдено отличий и для каждого из этих исходов по отдельности. После введения поправки оказалось, что прием метформина ассоциируется с меньшим риском госпитализации либо смерти из-за любой причины (кОР 0,78; 95% ДИ 0,71-0,85). Напротив, введение инсулина (кОР 1,16; 95% ДИ 1,05-1,28) или прием производных сульфонилмочевины (кОР 1,10; 95% ДИ 1,00-1,23) сопровождалось повышением риска ПККТ. Прием ситаглиптина не был связан с повышенным риском ВККТ (9,0 vs 9,1%; кОР 1,34; 95% ДИ 0,93-1,92), однако он повышал риск госпитализаций из-за обострения СН (кОР 1,84; 95% ДИ 1,16-2,92).

Анализ чувствительности показал, что по сравнению с метформином и производными сульфонилмочевины комбинация ситаглиптина с метформином снижала риск ПККТ (кОР 0,56; 95% ДИ 0,44-0,82). Комбинация ситаглиптина с производными сульфонилмочевины этот риск не повышала (кОР 0,90; 95% ДИ 0,54-1,47). Напротив, совместный прием ситаглиптина и других гипогликемических препаратов увеличивал риск ПККТ (кОР 2,23; 95% ДИ 0,74-6,67).

Прием ситаглиптина не повышал риск госпитализаций из-за сердечно-сосудистых (иных, чем СН) причин (кОП 1,12; 95% ДИ 0,75-1,65). Благодаря ситаглиптину отмечалась тенденция к снижению риска госпитализаций из-за причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (кОП 0,77; 95% ДИ 0,58-1,03). Наконец, связи между приемом ситаглиптина и глаукомой обнаружено не было (кОП 1,09; 95% ДИ 0,88-1,34;  $p=0,44$ ), что свидетельствует об отсутствии нераспознанных вмешивающихся факторов, которые могли бы исказить полученные результаты.

#### Выводы

У пациентов с СД 2 типа и предшествовавшей ему СН прием ситаглиптина не повышает риска госпитализации либо смерти из-за любой причины, однако увеличивает такой риск из-за обострения СН.

#### Комментарии

Не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изучения соотношения «риск – польза» от приема ситаглиптина у больных СН. Так, даже масштабные РКИ не смогли продемонстрировать классовые эффекты, единые для всех ингибиторов ДДП-4. Недавно завершившееся РКИ SAVOR показало, что саксаглиптин

не уступал плацебо по влиянию на ПККТ (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный ИМ + нефатальный ишемический инсульт – SAVOR-TIMI-53, 2013). При этом совершенно неожиданно оказалось, что риск СН повышался. С другой стороны, в РКИ EXAMINE оценивались эффекты алоглиптина у больных с острым ИМ и нестабильной стенокардией. Согласно данным post hoc анализа препарат не влиял на риски, связанные с СН (W. White et al., 2013). В крупных популяционных исследованиях, включавших весь спектр больных СД, не удалось установить влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистые КТ (D. Eurich et al., 2013). Ключевым РКИ, который покажет, насколько этот препарат безопасен, является TECOS. В перечисленные РКИ были включены пациенты с манифестным сердечно-сосудистым заболеванием или его факторами риска. Однако ни в одном из них больных СН как особую группу не выделяли. Поэтому маловероятно, что РКИ TECOS сможет продемонстрировать безопасность ситаглиптина у пациентов с предшествовавшей СН. Следовательно, наблюдательные исследования, подобные нашему, являются пока единственным источником информации, касающейся этой важной проблемы.

*Подготовил Глеб Данин ■*

# Перипартальная кардиомиопатия: имеем ли мы ответы на все вопросы?

**М.Н. Долженко, Л.М. Грубьяк**

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)*

**П**ерипартальная кардиомиопатия (ПКМП), согласно определению Европейского общества кардиологов (ESC), представляет собой кардиомиопатию со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <45%, которая развивается у женщин без анамнеза заболевания сердца в конце беременности или на протяжении 5 мес после родов.

Впервые возникновение сердечной недостаточности (СН), связанной с перипартальным (от лат. *peripartum* – около, *parturient* – относящийся к беременности, родам) периодом, было описано в литературе еще в XIX веке Рудольфом Вирховым и другими исследователями, а первые клинические случаи опубликованы в г. Новый Орлеан (США) в 1937 году. Данный синдром оставался слабо изученным до 1971 года, когда Demakis и соавт. [9], представив данные 27 пациенток, у которых СН развилась в перипартальный период, впервые ввели термин *peripartum cardiomyopathy* – ПКМП. Развитие эхокардиографии (ЭхоКГ) позволило дать неинвазивную характеристику ПКМП, а критерий ФВ <45% был введен в 1999 году Национальным институтом сердца, легких и крови США [39].

Следует, однако, отметить, что сроки развития ПКМП на сегодняшний день не имеют жестких рамок. Те же Demakis и соавт. [9] оговаривали, что болезнь чаще всего манифестирует в первые недели после родов, хотя может себя проявлять и задолго до них.

Наличие достаточного количества «белых пятен» в понимании этиологии и патофизиологии, что связано как с низкой заболеваемостью, так и с отсутствием больших рандомизированных исследований, определяет актуальность проблемы ПКМП [3].

В качестве клинического примера хотелось бы представить случай больной А., которая поступила в отделение ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» для диагностики и лечения ПКМП.

Пациентка А., 23 лет, на 10-й день после родов (первая беременность, первые роды) обратилась за медицинской помощью с жалобами на одышку в покое, которая усиливалась при разговоре, выраженные отеки конечностей, одутловатость лица, кашель, сердцебиение, выраженную общую слабость.

*Anamnesis morbi*: за неделю до родов (до этого, со слов, пациентка на протяжении всего периода беременности чувствовала себя хорошо) появились одышка, ощущение сердцебиения, усилилась отечность, общая слабость. На плановом визите у гинеколога состояние больной было расценено как удовлетворительное, а симптомы – как проявление вегетососудистой дистонии. Пациентка в плановом порядке госпитализирована в клинику за сутки до родоразрешения. Роды протекали физиологическим путем. На вторые сутки пребывания в стационаре пациентка почувствовала себя хуже, отмечая нарастание вышеуказанных симптомов, особенно одышки и тахикардии. В качестве вспомогательной терапии для купирования вышеуказанных симптомов на 5-й день после родов назначен amitriptilin в дозе 25 мг 3 раза в сутки, но в связи с плохой переносимостью и усилением симптомов на фоне лечения пациентка самостоятельно прекратила прием препарата. После выписки из стационара больная направлена на консультацию к эндокринологу по поводу выраженных отеков. Выставлен диагноз: послеродовый тиреозит. Последующие обследования, которые включали УЗИ щитовидной железы и определение уровней тиреотропного гормона, Т3, Т4, антител к тиреодной пероксидазе, не выявили отклонений. В связи с отрицательной динамикой и прогрессирующим ухудшением общего состояния пациентке на 10-й день после родов проведены УЗИ органов брюшной полости (без клинически значимой патологии), мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости, где были выявлены признаки интерстициального

поражения легких и двусторонний гидроторакс, а также выполнено ЭхоКГ, которая определила выраженную дилатацию камер сердца с тяжелым снижением систолической функции ЛЖ. С учетом данных исследований больная была направлена на консультацию к кардиологу.

Anamnesis vitae: в 4-летнем возрасте был впервые выставлен диагноз острого лимфобластного лейкоза. Пациентка получила полный курс химиотерапии. С 2003 года снята с диспансерного учета по поводу этого заболевания. С 1998 года страдает вирусным гепатитом В. Данных о заболеваниях сердечно-сосудистой системы не было.

Status praesens objectivus: при поступлении в стационар состояние тяжелое. Ортопноэ. Усиление одышки при разговоре. Акроцианоз на фоне общей бледности кожи. Генерализированные отеки. Рост – 168 см, вес – 89 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,53 кг/м<sup>2</sup>. Артериальное давление (АД) – 95/70 мм рт. ст. Укорочение перкуторного звука в нижних отделах легких, при аускультации (больше справа) мелкопузырчатые хрипы. Левая граница сердечной тупости по левой подмышечной линии. Тоны сердца глухие, деятельность ритмическая, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 112 уд/мин. Систолический шум во всех точках аускультации, с максимумом выраженности на верхушке. Печень выступает на 3,5 см ниже края правого подреберья, нерезко выраженная болезненность при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 138 г/л, лейкоциты –  $7,6 \times 10^9$ /л, гематокрит – 39,7%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 25,6%, моноциты – 1,9%, тромбоциты –  $280 \times 10^9$ /л, СОЭ – 6 мм/ч. В динамике – без отрицательных изменений.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 14 мкмоль/л, креатинин – 85 мкмоль/л, мочевины – 4 ммоль/л, мочевая кислота – 411 мкмоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, калий – 3,33 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, общий белок – 63 г/л, общий холестерин – 6,4 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л, креатинкиназа – 66 Ед/л, АЛАТ – 35 Ед/л, АсАТ – 27 Ед/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 83 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Коагулограмма: протромбиновый индекс – 82%, фибриноген – 4,0, международное нормализованное отношение – 1,24, свободный гепарин – 3.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении: синусовая тахикардия, ЧСС – 112 уд/мин, нормальное положение оси. Отрицательные зубцы Т I, II, AVL, V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> (рис. 1).

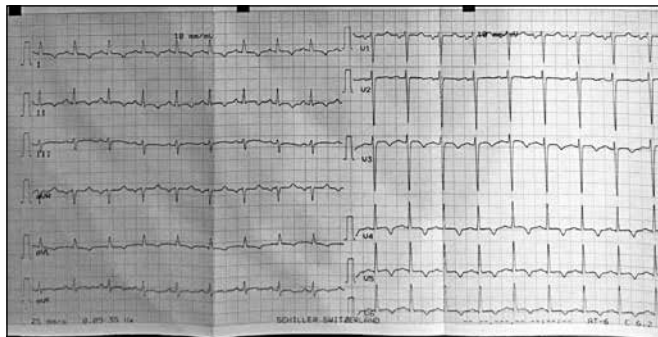


Рис. 1. ЭКГ пациентки А. при поступлении

ЭхоКГ с доплерографией при поступлении (рис. 2): выносящий тракт ЛЖ (LVOT) – 2,0 см, корень аорты – 2,7 см, левое предсердие (ЛП) – 4,5 см (V – 132 мл), межжелудочковая перегородка (МЖП) – 1,05 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см, ФВ – 32%, конечно-диастолический размер (КДР) – 6,5 см,

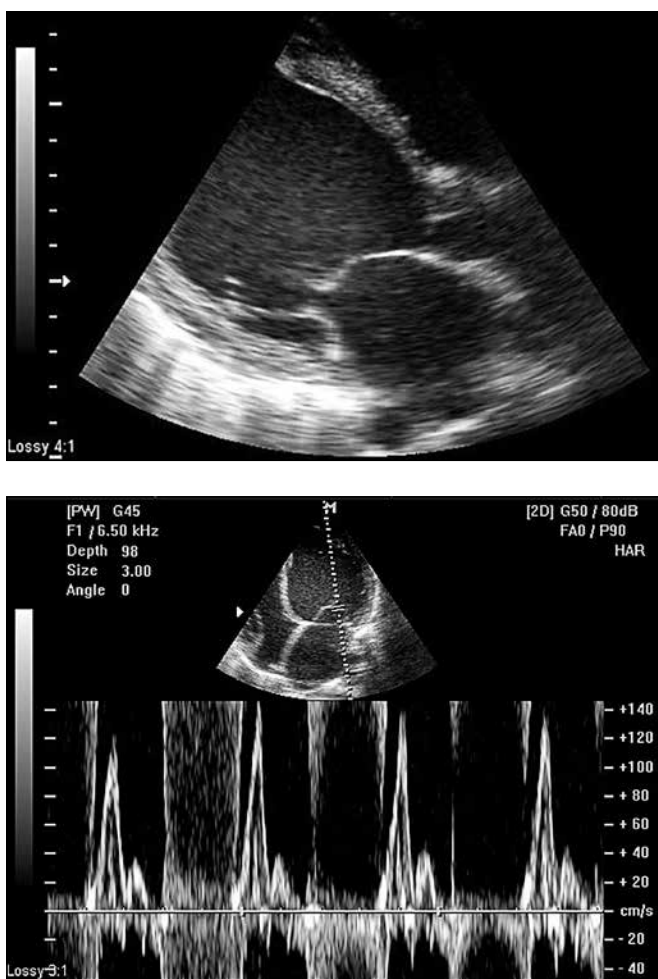


Рис. 2. ЭхоКГ пациентки А. при поступлении

конечно-систолический размер (КСР) – 5,5 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 216 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 148 мл, ударный объем (УО) – 68 мл,  $E/A$  – 2,7,  $E/e$  – 8,0,  $e'$  – 5,4 см/с, DecTime – 150 мс, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) – 70 мс, правый желудочек (ПЖ) – 4,9 см, стенка ПЖ – 0,3 см, правое предсердие (ПП) – 5,1 см. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 55 мм рт. ст., масса миокарда (ММ) ЛЖ – 256 г, индекс ММ – 128 г/м<sup>2</sup>. Заключение: глобальная сократимость значительно снижена за счет диффузной гипокинезии стенок ЛЖ. Дилатация всех камер. Умеренная легочная гипертензия. Умеренная митрально-трикуспидальная относительная недостаточность. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Минимальный гидроперикард. Феномен спонтанного контрастирования (ФСК) в ЛЖ.

На контрольной ЭхоКГ через 5 дней: небольшая положительная динамика в виде уменьшения

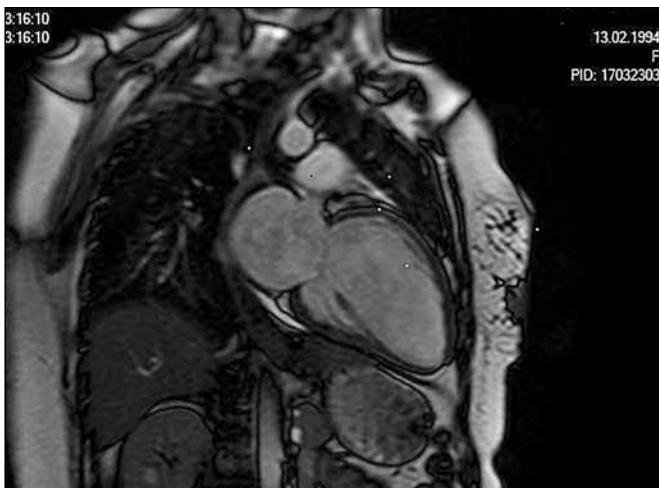
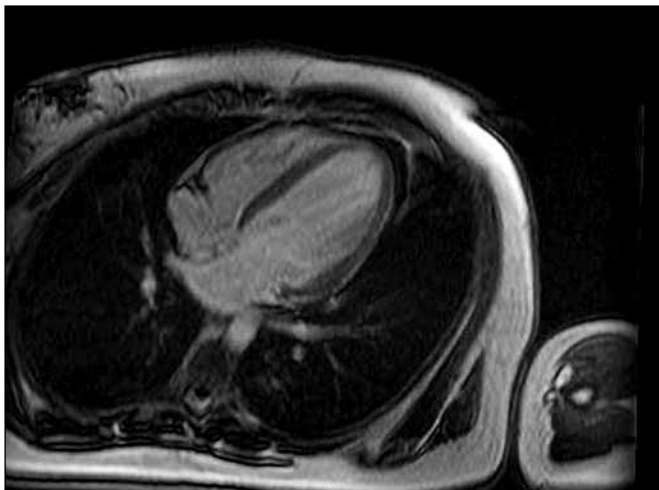


Рис. 3. МРТ сердца пациентки А. с контрастированием гадолинием

полостей правых отделов (ПЖ – 4,1 см, ПП – 4,2 см) и ЛП – 3,9 см ( $V$  – 112 мл). Сохраняется ФСК.

Заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным болюсным контрастированием (гадопентетовая кислота – 20 мл): признаки дилатации полостей сердца, глобальный гипокинез. Отсутствие признаков ишемического поражения, фиброза, отека больше свидетельствуют в пользу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Умеренная легочная гипертензия (рис. 3).

Учитывая анамнез, особенности течения болезни, объективный статус, данные лабораторно-инструментальных исследований, больной был выставлен диагноз: ПКМП с дилатацией всех камер. Относительная умеренная митрально-трикуспидальная недостаточность. Умеренная легочная гипертензия. СН II Б, IV функциональный класс по NYHA со сниженной ФВ. Сердечная астма. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард.

Лечение на стационарном этапе: фондапаринукс, торасемид, ацетилсалициловая кислота, эплеренон, эналаприл, карведилол, ивабрадин, ривароксабан.

Больная выписана из стационара на 11-й день с положительной динамикой. Вес – 79 кг, ИМТ – 27,99 кг/м<sup>2</sup>. АД – 105/75 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд/мин. Значительно уменьшились симптомы СН: одышка, кашель. Сохранялась пастозность стоп и голеностопных суставов. По данным ЭхоКГ: КДО – 208 мл, КСО – 145 мл, УО – 63 мл, оставалась сниженной систолическая функция ЛЖ (ФВ 30%), умеренная легочная гипертензия (СДЛА) – 45 мм рт. ст. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. ФСК в ЛЖ.

Клинико-биохимические показатели в пределах нормы.

Рекомендации по поводу лечения на амбулаторном этапе: эналаприл, карведилол, эплеренон, торасемид, ривароксабан, ивабрадин.

Через 2 мес пациентке было проведено повторное ЭхоКГ-исследование, результаты которого свидетельствовали об улучшении систолической функции ЛЖ (ФВ возросла с 30 до 38%) с уменьшением полостей левых отделов, КДО – 146 мл, КСО – 91 мл, УО – 56 мл, ЛП – 3,2 см ( $V$  – 78 мл), соотношение ЛП/Ао – 1,27. Также произошло восстановление полостей правых отделов: ПЖ – 3,15 см, ПП – 3,4 см и СДЛА – 20 мм рт. ст.

Плановый осмотр через 6 мес: жалобы отсутствуют. При объективном обследовании: общее состояние удовлетворительное. ИМТ – 28,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледно-розовые. Отеки отсутствуют. АД – 108/75 мм рт. ст. Пульс в положении сидя – 63 уд/мин,



ритмический. Перкуторно над легкими определяется ясный легочной звук, аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. Границы сердца не расширены. Тоны ослаблены, деятельность ритмическая, ЧСС – 63 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень под краем реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,85 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 135 г/л, лейкоциты –  $5,63 \times 10^9/л$ , гематокрит – 39,7%, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 59%, лимфоциты – 37%, моноциты – 1%, тромбоциты –  $266 \times 10^9/л$ , СОЭ – 6 мм/ч.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 10 мкмоль/л, креатинин – 70 мкмоль/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, мочевая кислота – 230 мкмоль/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, калий – 4,37 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, общий белок – 69 г/л, альбумин – 42 г/л, общий холестерин – 6,0 ммоль/л, триглицериды – 1,24 ммоль/л, креатинкиназа – 74 Ед/л, АлАТ – 16 Ед/л, АсАТ – 17 Ед/л, СКФ – 83 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

На ЭКГ: ритм синусовый, правильный, вольтаж сохранен. ЧСС – 60 уд/мин. В динамике – реверсия зубца Т в отведениях I, II, AVL, V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> (рис. 4).

На ЭхоКГ (рис. 5): LVOT – 2,0 см, корень аорты – 2,7 см, ЛП – 2,8 см (V – 51 мл), МЖП – 1,05 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см, ФВ – 45%, КДР – 4,95 см, КСР – 3,65 см, КДО – 103 мл, КСО – 57 мл, УО – 46 мл, Е/А – 1,41, Е/е – 8,0, DecTime – 150 мс, IVRT – 90 мс, e' – 6,85 см/с, ПЖ – 3,1 см, ПП – 3,4 см. СДЛА – 20 мм рт. ст., ММ ЛЖ – 164,7 г, индекс ММ – 84,9 г/м<sup>2</sup>, нижняя полая вена – 1,65 см, коллабирует полностью. ФСК отсутствует. Заключение:

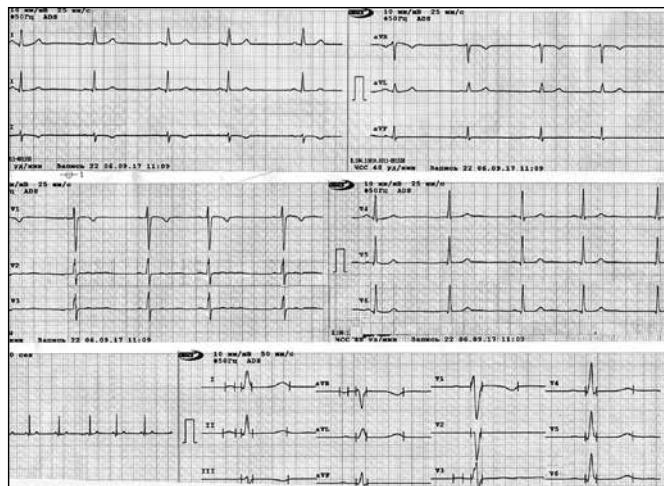


Рис. 4. ЭКГ пациентки А. через 6 мес после лечения в стационаре

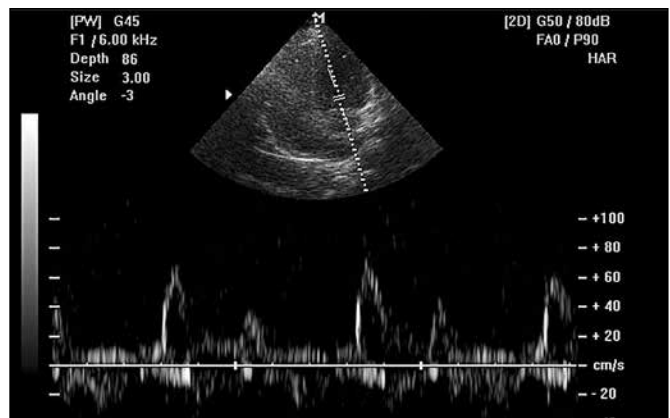
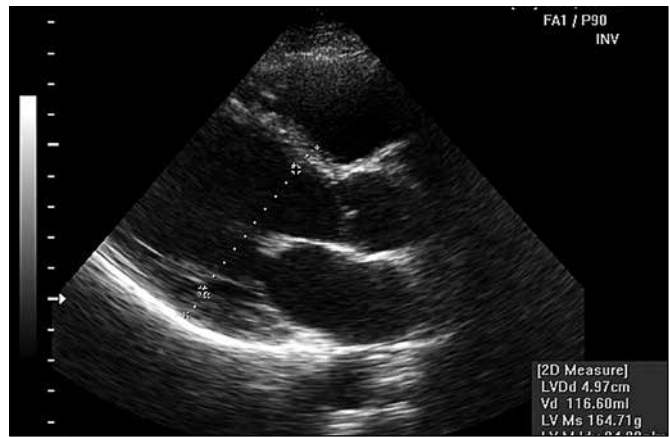


Рис. 5. ЭхоКГ через 6 мес после лечения в стационаре

положительная динамика от 05.05.2017 в виде нормализации полостей сердца, улучшения миокардиальной функции и глобальной сократимости ЛЖ. Минимальная трикуспидальная регургитация. ФСК отсутствует.

Учитывая динамику, было принято решение об отмене ривароксабана, ивабрадина. Больная продолжает принимать эналаприл в дозе 7,5 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут.

Столкнувшись на практике с трудностями диагностики ПКМП, считаем необходимым подчеркнуть особенности «клинического портрета» заболевания у нашей пациентки:

- возникновение симптомов СН у молодой женщины в поздние сроки первой одноплодной беременности при отсутствии соответствующего анамнеза патологии сердца;
- сниженная ФВ ЛЖ (<45%) с дилатацией всех камер сердца;
- достаточно быстрый темп уменьшения объемов камер сердца в динамике, с практически нормализацией их через 6 мес, синхронно с улучшением клинического состояния.

Естественно, при анализе этого клинического случая у нас возникло несколько вопросов. Во-первых, является ли типичным для ПКМП течение заболевания у нашей больной? Во-вторых, возможно, взгляды на патогенез и патофизиологию, принципы диагностики и лечения претерпели эволюцию? А может, существует возможность определить предикторы развития и прогноз у таких пациентов? Или все-таки ПКМП остается на сегодняшний день диагнозом исключения? Предлагаем обсудить эти вопросы.

### Обсуждение

На сегодняшний день существуют яркие географические «горячие точки» ПКМП, причина которых остается неясной [3].

Например, на Гаити частота ПКМП составляет 1 случай на 300 [16], что, возможно, связано с расовой принадлежностью, недостаточностью питания или высокой распространенностью преэклампсии (ПЭ), в Южной Африке – 1 случай на 1000 беременных. Максимальный уровень заболеваемости отмечен в Северной Нигерии, где болезнь была обнаружена у 13% всех поступивших в клинику беременных женщин (1 случай на 100 живорождений) [25]. Среди возможных причин такого высокого процента заболевших первоначально были названы обычаи коренных жителей принимать горячие ванны, а также высокое потребление соли в перипартальном

периоде, хотя недавние исследования по случаям заболевания ПКМП не подтвердили этот вывод [27-28]. Частота же ПКМП в США колеблется от  $\approx 1$  от 1000 до 4000 случаев живорождений, что, скорее всего, отражает, с одной стороны, демографическую неоднородность населения и отсутствие четкости самого определения данной патологии, а с другой – недооценку, вызванную недостаточной осведомленностью или неточным диагнозом.

Существует много публикаций касательно факторов, способствующих риску развития ПКМП. К ним относятся возраст матери, расовая принадлежность, многоплодная и/или многократная беременность, ПЭ, длительное использование токолитических препаратов, плохой социально-экономический статус [36].

### Факторы риска

**Возраст.** Частота возникновения ПКМП сильно коррелирует с возрастом. Несмотря на то что заболевание может возникать у женщин любого возраста, более 50% случаев регистрируется у женщин старше 30 лет [6, 34].

**Расовая принадлежность.** Согласно эпидемиологическим данным ПКМП чаще встречается у чернокожих женщин, к тому же тяжесть заболевания у них выше. Так, в ходе обследования населения в штате Северная Каролина, США в 2003 году заболеваемость ПКМП у чернокожих женщин была в 4 раза выше, чем у женщин европеоидной расы (1:1087 против 1:4266). Уровень смертности в течение 5 лет наблюдения был также в 4 раза выше (24 против 6%). В ходе одноцентрового исследования случай-контроль в Джорджии и Теннесси, США было обнаружено 16-кратное увеличение заболеваемости ПКМП у негроидных женщин по сравнению с женщинами европеоидной расы [3].

**ПЭ и артериальная гипертензия (АГ).** Недавний метаанализ 22 исследований, охватывающих 979 случаев ПКМП, показал общую распространенность ПЭ у 22% пациенток, что более чем в 4 раза выше, нежели у женщин без ПКМП (от 3 до 5% соответственно) [4]. Однако не менее важным остается тот факт, что более чем у 90% женщин с ПЭ, даже если она тяжелая, не развивается ПКМП и, наоборот, как минимум 50% женщин с ПКМП не имеют ПЭ. Таким образом, два заболевания, являясь разными, но в то же время индуцируемыми и коррелируемыми друг с другом, предположительно могут иметь общие патофизиологические механизмы, а значит, клиницисту не следует

отбрасывать подозрение на ПКМП при наличии ПЭ. Кроме того, поскольку данные о верификации ПКМП у больных с уже существующей АГ довольно противоречивы, было проведено исследование, в ходе которого сравнивались клинические особенности течения СН при ПКМП и у беременных с АГ [35]. Продемонстрированы существенные отличия начала развития СН, клинических особенностей, показателей ЭКГ и ЭхоКГ в исследуемых группах. В частности, у беременных с АГ и ПКМП наблюдались сокращения сроков госпитализации и более высокая ФВ ЛЖ в конце исследования по сравнению с пациентками с ПКМП без АГ.

**Многократные беременности.** Метаанализ 16 исследований продемонстрировал, что средняя частота беременностей двойней в случаях ПКМП составила 9%, что намного превышает среднюю 3% распространенность [42]. Сообщалось также о ряде случаев ПКМП у беременных тройней [13, 20].

Другие, но менее обоснованные факторы, способствующие развитию ПКМП, включали злоупотребление психоактивными веществами, анемию, бронхиальную астму, сахарный диабет, ожирение и недоедание.

### Этиология и патофизиология

ПКМП часто приписывали патологическому гемодинамическому стрессу во время беременности. Увеличение объема крови и массы эритроцитов приводит к увеличению преднагрузки. Сердечный выброс увеличивается от 20 до 50%, что связано как с увеличением ЧСС на  $\approx 15-30\%$ , так и с увеличением УО на  $15-25\%$ . Соппротивление сосудов снижается на 30%, хотя постнагрузка снова увеличивается к концу беременности. Все эти изменения происходят между первым и вторым триместрами, а у пациенток с уже известной предшествующей органической СН клинические симптомы последней обычно проявляются именно в этот период беременности, поразительно контрастируя с терминами манифестации подавляющего большинства ПКМП.

Миокардит часто выдвигался как причина ПКМП, что в основном обусловлено частым, но вариабельным определением воспалительных инфильтратов в биоптатах эндомиокарда правых отделов. Однако подобные инфильтраты нередко встречаются при биопсии эндомиокарда и у контрольных групп. Например, в одном исследовании у 71% женщин с ПКМП и у 73% контрольных субъектов были обнаружены вирус Коксаки или эховирусная

инфекция [12]. Аналогичным образом, в исследовании образцов биопсии эндомиокарда у 26 пациентов с ПКМП с применением полимеразной цепной реакции было продемонстрировано, что показатель распространенности вирусных геномов, часто вызывающих миокардит, составляет 30,7%, но распространенность их была идентична (30,3%) и в контрольной группе. Таким образом, из-за низкой специфичности этих результатов роль миокардита в развитии ПКМП остается неопределенной. Биопсия правых отделов больше не показана в диагностике ПКМП и редко проводится. Кроме того, недавняя оценка 40 пациенток в исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) представила данные, свидетельствующие о наличии миокардита только у одной пациентки (неопубликованные данные, Erik B. Schelbert, 2016) [3]. В настоящее время диагностическая ценность МРТ для верификации ПКМП является неопределенной.

Также был предложен ряд других потенциальных причин развития ПКМП. В частности, фетальный микрохимеризм может выступать триггером аутоиммунной реакции после родов.

Кроме того, существовало мнение относительно других особых отягчающих обстоятельств, уникальных для определенных географических районов, таких как различные формы недоедания, включая нехватку железа и селена. Например, недавнее исследование случаев заболевания у 39 пациенток в Нигерии, где частота перипартальной СН непропорционально высока, выявила вдвое более низкий средний уровень селена в сыворотке крови, чем у контрольной группы [28].

Таким образом, до недавнего времени причины ПКМП оставались неясными. Однако недавние работы значительно улучшили наше понимание болезни. Результаты этих исследований выяснили два новых аспекта ПКМП: токсическая роль критически высокого уровня гормонов поздних сроков гестации системы кровоснабжения матери и генетическая основа ПКМП. Эти последние данные обсуждаются ниже.

**Сосудисто-гормональная гипотеза.** В 2007 году впервые было введено понятие о ПКМП как о сосудистом заболевании, вызванном гормональными изменениями на поздних сроках беременности. Хотя идея предложена давно, экспериментальных данных, свидетельствующих в поддержку этой теории, было недостаточно. В связи с этим была разработана модель ПКМП на мышах, в которой из кардиомиоцитов

был генетически удален транскрипционный фактор STAT3. В поддержку развития идеи этой модели говорит тот факт, что у пациенток с терминальной СН, вызванной ПКМП, была снижена экспрессия STAT3 в ЛЖ, по сравнению с контрольными субъектами без СН. Удаление STAT3 в кардиомиоцитах мышей приводит к уменьшению экспрессии генов, которые защищают сердце от реактивных видов оксидов, прежде всего марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD), которая нейтрализует супероксиды, генерируемые сохранной активностью митохондрий при повреждении кардиомиоцитов. Последовательное увеличение количества активных форм оксидов приводит к секреции через еще неясный механизм катепсина D. Эта внеклеточная пептидаза в последующем расщепляет пролактин – гормон, специфичный для поздней беременности, на фрагмент размером 16 кДа, который способствует апоптозу эндотелиальных клеток. В результате STAT3-индуцированного «нокдауна» миокарда значительное количество клеток на поздних стадиях беременности «выбывает из игры», вызывая, как следствие, обусловленную беременностью ДКМП, то есть ПКМП. Наиболее убедительным аспектом этого исследования, доказывающего ключевую роль пролактина, является блокирование секреции пролактина из гипофиза бромкриптином. Лечение бромкриптином мышей со STAT3-индуцированным «нокдауном» миокарда полностью меняло наблюдаемую ПКМП. Фрагмент пролактина 16 кДа вызывает повреждение эндотелия и кардиомиоцитов [21]. Исследования показали, что пролактин 16 кДа индуцирует эндотелиальные клетки для «упаковки» микроРНК-146а (miRNA-146а) в экзосомы – небольшие инкапсулированные липидные частицы, которые затем секретируются и в последствии поглощаются кардиомиоцитами. Затем miRNA-146а, поглощенная кардиомиоцитами, подавляет путь нейрегулина/ErbB, тем самым способствуя апоптозу кардиомиоцитов. Поразительно, что циркулирующие уровни miRNA-146а резко повышаются у женщин с ПКМП. Более того, его уровень значительно снижается при лечении бромкриптином, демонстрируя тем самым, что пролактин приводит к секреции miRNA-146а. Следовательно, miRNA-146а может быть полезной в качестве биомаркера ПКМП. Кроме того, miRNA-146а может стать терапевтической мишенью, поскольку микроРНК можно эффективно и надежно ингибировать клинически. Таким образом, эти данные убедительно показали, что, по крайней мере на модели мышей, перипартальный гормон (пролактин)

в сочетании с предрасположенностью (в данном случае отсутствие STAT3 в кардиомиоцитах) вызывают васкулопатию и, следовательно, ПКМП.

*Растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt1).* На поздних сроках беременности у плацентарных млекопитающих плацента выделяет в кровообращение матери ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), такие как sFlt1. Большинство свободных VEGF в материнском кровообращении нейтрализуются sFlt1 на поздних стадиях беременности. Введения sFlt1 первородящим животным было достаточно для того, чтобы вызвать кардиомиопатию даже при отсутствии беременности. Это доказывает, что sFlt1 является ключевым компонентом состояния тяжести, который вызывает ПКМП у этих животных. Таким образом, sFlt1 и пролактин являются двумя потенциально васкулотоксическими гормонами поздних сроков гестации, которые могут вызвать ПКМП у сенсibilизированных субъектов. Секреция плацентой sFlt1 заметно повышается при ПЭ [38] и беременности, тем самым подвергая сердце матери влиянию значительно более высоких уровней sFlt1, что, вероятно, объясняет сильную эпидемиологическую связь между ПЭ, многоплодной беременностью и ПКМП. Фактически женщины с ПЭ, но без ПКМП, все-таки имеют очевидную субклиническую сердечную дисфункцию на ЭхоКГ [5, 37], и в небольшом исследовании (n=20) показано, что степень дисфункции ЛЖ хорошо коррелирует с уровнями циркулирующей sFlt1 [36]. В исследовании IPAC было продемонстрировано корреляцию повышенного уровня sFlt1 с клиникой СН и неблагоприятным исходом [7]. Небольшое нерандомизированное открытое экспериментальное исследование (n=11), в котором проводилось экстракорпоральное удаление sFlt1 на ранних стадиях развития ПКМП, продемонстрировало многообещающие результаты [46], а одно исследование у женщин с агрессивным течением ПКМП показало лучший темп восстановления сердечной функции у тех, у кого применялся плазмаферез [3]. Вместе эти наблюдения демонстрируют, что sFlt1, секретируемая плацентой на поздних стадиях беременности, оказывает токсическое воздействие на сердце и может индуцировать развитие ПКМП, что вместе с моделью STAT3 подтверждают парадигму того, что ПКМП является сосудистым заболеванием, вызванным гормональным фоном перипартального периода. Понимание этого проливает свет на ряд фактов. Во-первых, это может объяснить, почему ПКМП типично развивается в перипартальный период, когда максимально

выражены гормональные изменения, а не гораздо раньше, когда максимально выражены гемодинамические изменения. Во-вторых, роль sFlt1 может объяснить общепринятые эпидемиологические наблюдения о том, что ПКМП тесно ассоциируется с ПЭ и с многоплодными беременностями, обе из которых характеризуются высокой секрецией sFlt1. В-третьих, устранение токсичного влияния гормонального фона после родов может объяснить часто обнаруженное быстрое восстановление функции желудочков у больных с ПКМП, что обычно не наблюдается при других формах ДКМП. Гипотеза о влиянии гормонов также предоставляет клинические, диагностические, прогностические и терапевтические возможности. SFlt1, miRNA-146a или еще не обнаруженные гормональные факторы могут стать полезными биомаркерами для прогнозирования риска возникновения или течения ПКМП.

*Генетический фактор.* Важный вопрос в патогенезе ПКМП касается факторов, предрасполагающих к болезни. Одним из них является генетический фон. Против этого свидетельствует то, что ПКМП обычно не является семейным заболеванием и родословные пациентов с ПКМП не пересекаются. Более того, ПКМП часто не повторяется во время повторной беременности, указывая на то, что любая генетическая «поломка», если она существует, не полностью пенетрирующая. Однако некоторые данные подтверждают мнение, что ПКМП может иметь наследственный или генетический компонент. Существуют данные об идентификации однонуклеотидного полиморфизма гена RHLN как такого, что связан с ПКМП [24], а также о возможности RHLN регулировать сосудистый гомеостаз [2]. В ходе оценки родословных пациенток с кардиомиопатиями, определенными как ПКМП и ДКМП, в генах, кодирующих миофибрилярные белки, идентифицировали ген, кодирующий саркомерный белок titin [32, 43]. Будут ли найдены схожие варианты относительно спорадической ПКМП, остается неопределенным.

#### Клиническая картина

Наиболее часто при ПКМП симптомы проявляются после родов, в основном на протяжении первой недели после них [9].

У большинства женщин СН проявляется ортопноэ и пароксизмальной ночной одышкой, что можно спутать с симптомами нормальной, особенно на поздних сроках гестации, беременности. Часто это способствует ошибочному или несвоевременному

диагнозу и, соответственно, недооценке частоты ПКМП в популяции. При физикальном осмотре часто фиксируются тахикардия, повышенное яремное венозное давление, хрипы в легких и периферические отеки. Признаки дилатации ЛЖ, включая третий сердечный тон и смещенный верхушечный толчок, не характерны, поскольку ПКМП может возникать даже без увеличения ЛЖ. На ЭКГ обычно регистрируется синусовая тахикардия с неспецифическими изменениями, а при проведении рентгенографии грудной клетки – увеличение сердца и легочный венозный застой. Дифференциальная диагностика предусматривает исключение легочных причин (например, тромбоэмболии ЛА как следствия состояния гиперкоагуляции в перипартальный период, отека легких при ПЭ) и непосредственно кардиальных причин, включая инфаркт миокарда или кардиомиопатию такоубо. На ЭхоКГ, которая, как правило, позволяет провести дифференциальную диагностику этих состояний, выявляют дилатацию ЛЖ разной степени выраженности, систолическую дисфункцию ЛЖ, дилатацию ПЖ или обоих предсердий, митральную и трикуспидальную регургитацию и легочную гипертензию.

#### Лечение и осложнения

Имеются ограниченные данные о подходе к лечению ПКМП, поскольку мы располагаем результатами только двух рандомизированных контролируемых исследований, включивших в общей сложности 44 пациенток [10, 44]. Лечение ПКМП в общем основано на клиническом опыте и экстраполяции данных о лечении других форм систолической СН и сфокусировано на контроле состояния объема, нейтрализации неадаптивных нейрогормональных реакций и предотвращении тромбоэмболических и аритмических осложнений [40]. При использовании мочегонных препаратов необходимо соблюдать осторожность, назначая эти медикаменты перед самими родами во избежание гипотонии и нарушения перфузии матки. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут использоваться после, но противопоказаны перед родами. Вместо этого в предродовой период может использоваться комбинация органических нитратов и гидралазина. Лечение  $\beta$ -блокаторами (предпочтительно селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами), вероятно, безопасно во время беременности и может рассматриваться в качестве медикаментозной терапии.

Хотя следует помнить о фетальной брадикардии, а также о возможном развитии синдрома задержки плода на фоне длительного приема препаратов этой группы. Данные исследований новых экспериментальных методов лечения (применение внутривенного иммуноглобулина, пентоксифиллина, левосимендана) до сих пор были противоречивы или отрицательны [3].

**Бромокриптин и прекращение грудного вскармливания.** В связи с предложенной идеей о возможном влиянии гормона пролактина на развитие ПКМП возникло предположение о целесообразности ингибирования секреции пролактина гипофиза путем прекращения лактации или с помощью бромокриптина. Небольшое рандомизированное одноцентровое исследование по применению бромокриптина у 20 африканских женщин с недавно диагностированной ПКМП показало восстановление ЛЖ через 6 мес (27 против 58%) и снижение частоты развития комбинированных конечных точек. В проспективном наблюдательном реестре в Германии бромокриптин использовался в два раза чаще у женщин с улучшением показателей при проведении ЭхоКГ, чем у тех, кто не принимал данный препарат [22]. Бромокриптин был признан в 1982 году безопасным для плода, но его одобрение на подавление лактации было снято в США в 1995 году в связи с озабоченностью по поводу неблагоприятных сосудистых событий у матерей [3]. Кроме того, нужно учитывать потенциальный вред для новорожденного вследствие подавления лактации, в особенности в развивающихся странах, где недоедание и небезопасное водоснабжение составляют основную часть среди причин детской смертности, что делает в целом необходимым использование грудного молока.

**Тромбоэмболия и антикоагуляция.** ПКМП ассоциируется с более высокой частотой тромбоэмболии, чем другие формы кардиомиопатии [14]. Период беременности сам по себе является состоянием, сопряженным с гиперкоагуляцией [19], что, вероятно, связано с эволюционной адаптацией для минимизации послеродового кровоизлияния (исторически самой распространенной причиной материнской смерти). Дилатация камер сердца, повреждение эндотелия и малоподвижность дополнительно способствуют коагуляции при ПКМП. В свете наличия высокого риска тромбоэмболии антикоагулянтная терапия рекомендована при ПКМП по крайней мере во время беременности и в первые 2 мес после родов. Применение гепаринов безопасно во время

беременности, но использование нефракционированного гепарина предпочтительно из-за более короткого периода полувыведения.

**Аритмии и антиаритмическая терапия.** Данные о распространенности желудочковых аритмий при ПКМП весьма ограничены. Внезапная кардиальная смерть является наиболее частой причиной смертности, что свидетельствует о высокой распространенности аритмий. Например, в ретроспективном обзоре 182 пациенток в Калифорнии, США 38% смертельных случаев были обусловлены внезапной кардиальной смертью [18]. В одном из докладов о наблюдении 19 пациенток в Республике Сенегал, которым проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, сообщалось о выявлении опасной желудочковой тахикардии (ЖТ) в 4 случаях [11]. ЖТ может сохраняться, требуя проведения абляции [47]. В ходе ретроспективного анализа случай-контроль у 19 женщин с ПКМП, которым был имплантирован постоянный кардиовертер-дефибриллятор (КВД) для первичной профилактики по сравнению с 60 женщинами контрольной группы с неишемической ДКМП, было сообщено о 37% случаев необходимости применения КВД-терапии в течение 3 лет наблюдения за женщинами с ПКМП и выраженной тенденции к более высокой заболеваемости, чем у женщин с неишемической ДКМП [8]. Однако из-за высокой скорости восстановления при ПКМП агрессивная тактика ранней имплантации постоянного КВД не оправдана. Кроме того, не существует четкой базы данных, основанной на рекомендациях относительно раннего использования временного кардиовертера/дефибриллятора.

Тем не менее целесообразно рассматривать возможность использования временных кардиовертеров/дефибрилляторов у пациентов с ФВ ЛЖ <30%, которые подвержены высокому риску осложнений, включая внезапную смерть, в качестве «моста для выздоровления» или имплантации постоянного КВД при отсутствии восстановления ритма в условиях оптимальной медикаментозной терапии.

**Устройства для сердечной помощи.** У пациенток с ПКМП может наблюдаться тяжелое снижение функции ЛЖ и, соответственно, быстро прогрессировать ухудшение состояния. В этих случаях следует учитывать возможность применения изотропных средств, внутриаортальных баллонных насосов, вспомогательных левожелудочковых или бивентрикулярных устройств и экстракорпоральной оксигенации [30, 45], что при отсутствии восстановления состояния может служить «мостом для трансплантации» [17].

*Профилактическая госпитализация.* Доступных рекомендаций для принятия решения о сроках и способе госпитализаций не существует. В частности, не существует данных, указывающих на то, что ранняя или выборочная госпитализация по поводу кесарева сечения может улучшить течение ПКМП или улучшить состояние плода. Средний вес при рождении, размер и показатели по шкале Апгар ниже у новорожденных, рожденных женщинами с диагнозом ПКМП, что, вероятно, отражает более ранний гестационный возраст при родах. Поэтому решения о тактике лечения, времени и способе госпитализации должны приниматься группой кардиологов и акушеров. Ранняя госпитализация должна сопоставляться с рисками для новорожденного и, как правило, предусматриваться в случаях предполагаемого развития опасных для матери или плода состояний.

*Трансплантация.* Несмотря на часто благоприятные исходы у пациенток с ПКМП, значительная часть больных в конечном итоге нуждаются в трансплантации, нередко с предшествующей механической поддержкой кровообращения (механический ЛЖ), при чем 5% сердечных трансплантаций у женщин в США проводятся по показаниям ПКМП [41]. Исследование, проведенное среди 99 пациенток с ПКМП, получивших механическую поддержку кровообращения в период с 2006 по 2012 год, показало в целом лучшие результаты, чем у 1159 женщин с ПКМП без проведения такой поддержки, но 48% пациенток все-таки была проведена кардиотрансплантация [30].

### Прогноз

Прогноз у пациенток с ПКМП улучшился с момента его описания в 1971 году. В недавно завершеном перспективном исследовании IPAC было обследовано 100 женщин, которым проводилась клиническая оценка состояния в течение года, включая повторную ЭхоКГ. Это исследование показало, что 71% женщин выздоровели, ФВ ЛЖ увеличилась до >50%, тогда как только у 13% наблюдались серьезные события или персистирующая кардиомиопатия с ФВ <35% [31].

### Смертность

По данным литературы, у женщин негроидной расы смертность выше. Согласно данным IPAC у чернокожих пациенток с более низкой ФВ ЛЖ (31 против 36%) были ниже как средняя ФВ в течение 1 года наблюдения (47 против 56%), так и темп восстановления, определяемый как ФВ >50% (59 против 77%).

В реестре одного из штатов США 7-летняя смертность составляла 24% у пациенток негроидной расы в сравнении с 6% у больных европеоидной расы [23]. Причины различий в результатах неопределенны и могут включать генетические различия (возможно, связанные с более высокой частотой ПКМП в этой популяции), различия в социально-экономических ресурсах, доступе к медицинскому обслуживанию, задержку верификации диагноза и другие факторы. В целом результатов для женщин определенных этнических групп и некоторых географических районов, особенно Африки, недостаточно.

### Предикторы восстановления

В дополнение к расовому происхождению и частично независимо от него ФВ ЛЖ при манифестации заболевания лучше всего прогнозирует темпы восстановления. В исследовании IPAC только у одной трети из 27 женщин с ФВ ЛЖ <30% в течение 1 года ФВ ЛЖ была восстановлена до 50%. Сердечно-сосудистые события (смерть, применение искусственного ЛЖ или трансплантация сердца) наблюдались почти исключительно у женщин с ФВ ЛЖ <30% в начале исследования по сравнению с теми, у кого ФВ ЛЖ изначально была ≥30% (82 против 99% выживаемости без событий). Однако важно отметить, что сниженная ФВ не является абсолютным предиктором отсутствия восстановления и, следовательно, не должна быть показанием к преждевременной имплантации устройства для механической поддержки или к трансплантации сердца. Следует подчеркнуть, что более низкие уровни плазменного тропонина или мозгового натрийуретического пептида также были связаны с улучшенными результатами. Однако, как и ФВ ЛЖ, их прогнозирующая точность не достаточна для того, чтобы влиять на клинические решения.

Продолжаются дебаты относительно наличия АГ или ПЭ как предикторов лучшего клинического результата. В общенациональном японском исследовании, в которое были включены 102 женщины, 41% имели АГ во время беременности, наличие которой было независимо связано с более коротким сроком пребывания в стационаре и умеренным улучшением ФВ ЛЖ на протяжении 7 мес (59 против 51%;  $p < 0,05$ ) [26]. С другой стороны, ПЭ или АГ не влияли на улучшение результатов в исследовании IPAC [31]. Таким образом, является ли наличие ПЭ у беременных с ПКМП предиктором улучшения состояния, остается неопределенным.

**Рецидив ПКМП и повторная беременность**

Вопрос относительно риска рецидива во время второй беременности часто возникает у женщин, у которых была диагностирована ПКМП. Недавний обширный обзор литературы по этой теме [3], охватывающий 191 повторную беременность, показал, что риск рецидива у пациенток с постоянной дисфункцией ЛЖ (первая группа) перед их повторной беременностью намного выше, чем у тех, у кого функция ЛЖ была восстановлена после первой беременности (вторая группа): 48% пациенток первой группы (n=93) имели значительное ухудшение функции ЛЖ, 16% – умерли, тогда как только у 27% пациенток второй группы наблюдалось ухудшение и не было сообщений о смерти. Таким образом, риск ухудшения, связанный с повторной беременностью при предшествующей ПКМП, является существенным. Лучшим предиктором для рецидива и ухудшения систолической функции является фактически качество восстановления ФВ ЛЖ, но нормализованная функция ЛЖ не гарантирует неосложненную последующую беременность. Поэтому при желании женщины повторно беременеть настоятельно рекомендуется тщательный мониторинг симптомов, функции ЛЖ и уровня мозгового натрийуретического пептида во время и после беременности [15].

**Лечение после восстановления**

Из-за отсутствия долгосрочных данных о наблюдении женщин с ПКМП остается неясным важный вопрос, касающийся решения о прекращении долгосрочного лечения молодых и здоровых женщин: можно ли считать выздоровление полным после перенесенной ПКМП? В одном из исследований с участием 15 пациенток с полным восстановлением ФВ ЛЖ, которые прекратили прием иАПФ или β-адреноблокаторов, не сообщалось об ухудшении функции ЛЖ на протяжении 2 лет наблюдения [1]. Ограниченные данные, полученные при анализе изображений МРТ, не обнаруживали стойкого повреждения миокарда у женщин с ПКМП [33]. С другой стороны, раннее ЭхоКГ-исследование женщин с восстановленной функцией ЛЖ продемонстрировало снижение сократительного резерва в ответ на применение добутамина [29], что указывает на наличие стойкой субклинической дисфункции. Кроме того, как обсуждалось выше, женщины с восстановленной ФВ ЛЖ остаются пациентками высокого риска рецидива, сопряженного с последующими беременностями. Совокупно эти данные свидетельствуют о том, что

восстановление клеток и молекул может значительно отставать от ЭхоКГ-восстановления. Разумный подход к прекращению приема препаратов у женщин при полном восстановлении функции ЛЖ предполагает наблюдение на протяжении нескольких месяцев после выздоровления функции ЛЖ с последующей отменой лекарств по одному, а также обеспечение тщательного клинического и ЭхоКГ-мониторинга во время процесса отмены медикаментозной терапии, за которым следует ежегодная оценка функции ЛЖ.

**Выводы**

Резюмируя данные литературы, хотелось бы отметить, что, невзирая на прогресс в понимании самой природы ПКМП, все-таки нет достаточно специфических диагностических и прогностических тестов для данной патологии. Однако большая база накопленных данных дает основания предполагать, что возможность внедрения их в клиническую практику модифицируется в ощутимую пользу для пациенток.

**Литература**

1. Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am. Heart J.* 2006; 152: 509-513.
2. Arany Z., Foo S.Y., Ma Y., Ruas J.L., Bommi-Reddy A., Girmun G., Cooper M., Laznik D., Chinsomboon J., Rangwala S.M., Baek K.H., Rosenzweig A., Spiegelman B.M. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1α. *Nature*, 2008; 451: 1008-1012.
3. Arany Z., Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*, 2016; 133: 1397-1409.
4. Bello N., Rendon I.S., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1715-1723.
5. Hibbard J.U., Lindheimer M., Lang R.M. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94: 311-316.
6. Brar S.S., Khan S.S., Sandhu G.K., Jorgensen M.B., Parikh N., Hsu J.W., Shen A.Y. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 302-304.
7. Damp J., Givertz M.M., Semigran M., Alharethi R., Ewald G., Felker G.M., Bozkurt B., Boehmer J., Haythe J., Skopicki H., Hanley-Yanez K., Pisarcik J., Halder I., Gorcsan J. 3<sup>rd</sup>, Rana S., Arany Z., Fett J.D., McNamara D.M.; IPAC Investigators. Relaxin-2 and Soluble Flt1 Levels in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. *JACC Heart Fail.* 2016 Feb 27.
8. DeBenedetti Zunino M.E., Schuger C., Lahiri M. High rate of ventricular arrhythmias in women with peripartum cardiomyopathy and implanted cardioverter defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63.
9. Demakis J.G., Rahimtoola S.H. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 1971; 44: 964-968.
10. Desplante O., Tremblay-Gravel M., Avram R., Marquis-Gravel G., Ducharme A., Jolicoeur E.M.; BRO-HF Initiative Investigators. The medical treatment of new-onset peripartum cardiomyopathy: a systematic review of prospective studies. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31: 1421-1426.
11. Diao M., Diop I.B., Kane A., Camara S., Kane A., Sarr M., Ba S.A., Diouf S.M. Electrocardiographic recording of long duration (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum [in French]. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2004; 97: 25-30.
12. Cenac A., Gaultier Y., Devillechabrolle A., Moulis R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet*, 1988; 2: 968-969.
13. Chapa J.B., Heiberger H.B., Weinert L., Decara J., Lang R.M., Hibbard J.U. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 1303-1308.



14. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 659-670.
15. Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1629-1636.
16. Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D., Murphy J.G. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 1602-1606.
17. Gevaert S., Van Belleghem Y., Bouchez S., Herck I., De Somer F., De Block Y., Tromp F., Vandecasteele E., Martens F., De Pauw M. Acute and critically ill peripartum cardiomyopathy and "bridge to" therapeutic options: a single center experience with intra-aortic balloon pump, extra corporeal membrane oxygenation and continuous-flow left ventricular assist devices. *Crit. Care*, 2011; 15: R93.
18. Goland S., Modi K., Bitar F., Janmohamed M., Mirocha J.M., Czer L.S., Illum S., Hatamizadeh P., Elkayam U. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2009; 15: 645-650.
19. Greer I.A. Clinical practice: pregnancy complicated by venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 540-547.
20. Gunaydin Z.Y., Gurel Y.E., Erdogan G., Kaya A. Peripartum cardiomyopathy associated with triplet pregnancy. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014; 14: 661-662.
21. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Haghikia A., Nguyen N.Q., Scherr M., Castermans K., Malvaux L., Lambert V., Thiry M., Sliwa K., Noel A., Martial J.A., Hilfiker-Kleiner D., Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2143-2154.
22. Haghikia A., Podewski E., Libhaber E., Labidi S., Fischer D., Roentgen P., Tsikas D., Jordan J., Lichtinghagen R., von Kaisenberg C.S., Struman I., Bovy N., Sliwa K., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108: 366.
23. Harper M.A., Meyer R.E., Berg C.J. Peripartum cardiomyopathy: population-based birth prevalence and 7-year mortality. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120: 1013-1019.
24. Horne B.D., Rasmusson K.D., Alharethi R., Budge D., Brunisholz K.D., Metz T., Carlquist J.F., Connolly J.J., Porter T.F., Lappe D.L., Muhlestein J.B., Silver R., Stehlik J., Park J.J., May H.T., Bair T.L., Anderson J.L., Renlund D.G., Kfoury A.G. Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the PTHLH gene for peripartum cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 359-366.
25. Isezuo S.A., Abubakar S.A. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. *Ethn. Dis.* 2007; 17: 228-233.
26. Kamiya C.A., Kitakaze M., Ishibashi-Ueda H., Nakatani S., Murohara T., Tomoike H., Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders: results from the Japanese nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ. J.* 2011; 75: 1975-1981.
27. Kao D.P., Hsieh E., Lindenfeld J. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 409-416.
28. Karaye K.M., Yahaya I.A., Lindmark K., Henein M.Y. Serum selenium and ceruloplasmin in Nigerians with peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 7644-7654.
29. Lampert M.B., Weinert L., Hibbard J., Korcarz C., Lindheimer M., Lang R.M. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176 (pt. 1): 189-195.
30. Loyaga-Rendon R.Y., Pamboukian S.V., Tallaj J.A., Acharya D., Cantor R., Starling R.C., Naftel D., Kirkljn J. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support: data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 300-309.
31. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R., Damp J., Hsieh E., Ewald G., Modi K., Alexis J.D., Ramani G.V., Semigran M.J., Haythe J., Markham D.W., Marek J., Gorcsan J. 3<sup>rd</sup>, Wu W.C., Lin Y., Halder I., Pisarcik J., Cooper L.T., Fett J.D.; IPAC Investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in north america: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 905-914.
32. Morales A., Painter T., Li R., Siegfried J.D., Li D., Norton N., Hershberger R.E. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 2010; 121: 2176-2182.
33. Mouquet F., Lions C., de Groote P., Bouabdallaoui N., Willoteaux S., Dagorn J., Deruelle P., Lamblin N., Bauters C., Beregi J.P. Characterisation of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 2765-2769.
34. Mielniczuk L.M., Williams K., Davis D.R., Tang A.S., Lemery R., Green M.S., Gollob M.H., Haddad H., Birnie D.H. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1765-1768.
35. Ntobeko B.A., Ntusi N.B., Gumede F., Sliwa K., Mayosi B.M. Pregnancy-Associated Heart Failure: A Comparison of Clinical Presentation and Outcome between Hypertensive Heart Failure of Pregnancy and Idiopathic Peripartum Cardiomyopathy. *PLoS One.* Aug 7, 2015; 10 (8): e0133466.
36. Ntusi N.B., Mayosi B.M. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Int. J. Cardiol.* 2009 Jan 9; 131 (2): 168-79.
37. Patten I.S., Rana S., Shahul S., Rowe G.C., Jang C., Liu L., Hacker M.R., Rhee J.S., Mitchell J., Mahmood F., Hess P., Farrell C., Koullis N., Khankin E.V., Burke S.D., Tudorache I., Bauersachs J., del Monte F., Hilfiker-Kleiner D., Karumanchi S.A., Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*, 2012; 485: 333-338.
38. Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*, 2011; 123: 2856-2869.
39. Pearson G.D., Veille J.C., Rahimtoola S., Hsia J., Oakley C.M., Hosenpud J.D., Ansari A., Baughman K.L. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*, 2000; 283: 1183-1188.
40. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., John G., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016; 37: 2129-2200.
41. Rasmusson K., Brunisholz K., Budge D., Horne B.D., Alharethi R., Folsom J., Connolly J.J., Stehlik J., Kfoury A. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 180-186.
42. Russell R.B., Petrini J.R., Damus K., Mattison D.R., Schwarz R.H. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 129-135.
43. van Spaendonck-Zwarts K.Y., Posafalvi A., van den Berg M.P., Hilfiker-Kleiner D., Bollen I.A., Sliwa K., Alders M., Almomani R., van Langen I.M., van der Mer P., Sinke R.J., van der Velden J., van Veldhuisen D.J., van Tintelen J.P., Jongbloed J.D. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2165-2173.
44. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., Mebazaa A., Pieske B., Buchmann E., Regitz-Zagrosek V., Schaufelberger M., Tavazzi L., van Veldhuisen D.J., Watkins H., Shah A.J., Seferovic P.M., Elkayam U., Pankuweit S., Papp Z., Mouquet F., McMurray J.J.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 767-778.
45. Su T.W., Tseng Y.H., Wu T.I., Lin P.J., Wu M.Y. Extracorporeal life support in adults with hemodynamic collapse from fulminant cardiomyopathies: the chance of bridging to recovery. *ASAIO J.* 2014; 60: 664-669.
46. Thadhani R., Hagmann H., Schaarschmidt W., Roth B., Cingoz T., Karumanchi S.A., Wenger J., Lucchesi K.J., Tamez H., Lindner T., Fridman A., Thome U., Kribs A., Danner M., Hamacher S., Mallmann P., Stepan H., Benzing T. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 903-913.
47. Tokuda M., Stevenson W.G., Nagashima K., Rubin D.A. Electrophysiological mapping and radiofrequency catheter ablation for ventricular tachycardia in a patient with peripartum cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24: 1299-1301. ■

# Заболевания печени и печеночная дисфункция у больных с сердечной недостаточностью

**С.М. Ткач**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

**Т**есная связь между сердечной и печеночной дисфункциями изучается врачами разных специальностей на протяжении более чем двух столетий. Тем не менее сложность и особенности этой ассоциации и сейчас вызывают активный интерес ученых, а результаты относительно немногочисленных исследований нередко очень противоречивы, что может объясняться несколькими причинами. Например, этиология сердечной недостаточности (СН) со временем изменилась. Если раньше СН главным образом была связана с ревматической клапанной болезнью, то сейчас в основном с ишемической кардиомиопатией. Кроме того, исходы СН резко улучшились вследствие эффективности фармакотерапии и широкого проведения трансплантации сердца. Поэтому кардиальный цирроз печени (ЦП), который ранее рассматривался как парадигма ассоциации печени и СН, в настоящее время встречается редко [20].

В связи с тем что СН является системным хроническим заболеванием, при ее наличии поражается множество органов, включая печень и почки. Особенности сосудистой системы печени и ее высокая метаболическая активность делают ее высоко уязвимой к нарушениям системной гемодинамики и инициируют многие молекулярные и гемодинамические изменения. Печеночная дисфункция (ПД) часто встречается у пациентов с СН (по данным разных авторов, в 15-65% случаев) и тесно коррелирует с гемодинамическими параметрами [19, 26].

В настоящее время систематизацию сочетанной патологии сердца и печени проводят в зависимости от первичной локализации патологического процесса (табл. 1) [17].

В данном обзоре мы сфокусируемся на основной патологии печени, обусловленной заболеваниями

**Таблица 1. Ассоциированная патология сердца и печени**

- Патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы:
  - Кардиогенный ишемический гепатит
  - Застойная гепатопатия (кардиогенный ЦП)
  - Сосудистые мальформации печени
- Патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени:
  - Цирротический экссудативный перикардит
  - Цирротическая кардиомиопатия
  - Систолическая СН, обусловленная внутripеченочной артериовенозной фистулой
- Заболевания, протекающие одновременно с поражением сердца и печени:
  - Метаболическая и аутоиммунная патология (гемохроматоз, гликогенозы, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, системные васкулиты, саркоидоз, амилоидоз)
  - Инфекционные и паразитарные заболевания (шистосомоз, сифилис, туберкулез, трипаносомоз, цистицеркоз, микозы)
  - Заболевания крови (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфома, синдром диссеминированного свертывания крови)
  - Хронический алкоголизм

сердечно-сосудистой системы, в первую очередь на застойной гепатопатии (ЗГ) и кардиогенном ишемическом гепатите, а также патологии сердца, сформировавшейся на фоне заболеваний печени (цирротическая кардиомиопатия).

## **Застойная кардиальная гепатопатия**

ЗГ («застойная печень») включает в себя спектр клинических, биохимических, гистологических и гемодинамических нарушений, связанных с хроническим повреждением печени вследствие правожелудочковой/правопредсердной СН или любой другой причины повышения центрального венозного

давления, включая бивентрикулярную СН вследствие ишемической болезни сердца или кардиомиопатии, тяжелую легочную гипертензию или легочное сердце, констриктивный перикардит, а также вальвулопатии, такие как митральный стеноз и трикуспидальная регургитация [14, 15]. Это состояние было впервые подробно описано выдающимся гепатологом Шейлой Шерлок в 1951 году [23].

Основными механизмами формирования ЗГ являются переполнение кровью центральных вен и центральной части печеночных долек, развитие в них локальной гипоксии, приводящей к возникновению дистрофических и атрофических изменений, а впоследствии – к некрозу гепатоцитов, синтезу коллагена и развитию фиброза. При этом давление в воротной вене не превышает давления в нижней и верхней полых венах, вследствие чего портокавальные анастомозы развиваются крайне редко [11, 25]. Тяжесть и характеристики повреждения печени зависят от вовлеченных сосудов, выраженности венозного застоя и снижения перфузии. Первое описание «мускатной печени» было сделано Kiernan и Mallory, которые показали центральный застой и очаговый некроз печени, связанные с нарушенной циркуляцией крови в печени [9].

Клинические проявления ЗГ зависят от скорости нарастания СН: если венозный застой в печени развивается быстро, то в клинике будут доминировать жалобы на острые боли в правом подреберье, связанные с растяжением капсулы печени, нередко симулирующие острую хирургическую патологию. Если СН развивается медленно, в течение нескольких месяцев или лет, то ее проявления будут доминировать и маскировать симптоматику ЗГ. Последний вариант встречается значительно чаще, поэтому в подавляющем большинстве случаев ЗГ протекает малосимптомно или асимптомно [11]. В таких случаях пациенты предъявляют жалобы на одышку, ортопноэ и кардиалгии, практически не обращая внимания на тяжесть в правом подреберье и изменение цвета кожных покровов, поскольку желтуха и болевой синдром малоинтенсивны. Объективные признаки ЗГ (увеличенная, плотная и болезненная при пальпации печень с твердым и гладким краем) определяются на фоне расширения яремных вен, появления гепатоюгулярного рефлюкса и симптомов СН.

Отличительной чертой ЗГ является то, что выраженность ее симптоматики варьирует в зависимости от состояния центральной гемодинамики и эффективности

лечения основной причины СН. Адекватная терапия СН приводит к быстрому уменьшению размеров печени и нивелированию клинических признаков ЗГ [2]. Еще одна характерная особенность ЗГ состоит в отсутствии признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, «саруп medusae») и так называемых малых признаков цирроза (пальмарная эритема, телеангиэктазии, «лакированный» язык) [25]. При тяжелом или рефрактерном течении СН явления ЗГ прогрессируют, и постепенно развивается кардиальный ЦП, сопровождающийся появлением асцита и спленомегалии. Печень становится плотной, ее край – острым, а размеры остаются постоянными и не зависят от эффективности лечения СН [26].

В большинстве случаев при легкой СН уровни сывороточных трансаминаз (АлАт, АсАт) и билирубина не превышают нормальных показателей, однако при тяжелой СН активность маркеров цитолитического и холестатического синдромов, а также уровень билирубина обычно возрастают. Примерно у 30% пациентов с ЗГ уровень трансаминаз превышает норму в 2-3 раза [6]. Значительное снижение фракции выброса (ФВ) обычно сопровождается существенным повышением уровня сывороточных трансаминаз вследствие вторичной ишемии печени [25]. У части больных отмечается холестатический компонент, отражающийся в повышении уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы, являющихся независимыми факторами венозного застоя и снижения перфузии. В частности, повышение уровня ГГТ не только ассоциируется с более тяжелым классом СН, более низкой ФВ и повышением уровня натрийуретического гормона В-типа, но и является независимым предиктором смерти и трансплантации сердца [19]. Гипербилирубинемия для ЗГ не характерна, однако при тяжелой СН может отмечаться небольшое повышение уровня общего и непрямого билирубина, что рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [24]. При развитии кардиального цирроза появляется диспротеинемия (снижение концентрации общего белка и альбумина, повышение уровня  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов), в 75% случаев увеличивается протромбиновое время. Характерными признаками асцита, развивающегося вследствие ЗГ и кардиального цирроза, являются высокое содержание белка в асцитической жидкости (>2,5 г/дл) и увеличение значения сывороточно-асцитического градиента альбумина (>1,1 г/дл) [6]. У многих

больных, особенно с тяжелой СН, повышается уровень мочевой кислоты, что в настоящее время рассматривается как маркер воспаления, метаболических расстройств, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и, возможно, миокардиального повреждения. Гиперурикемия может быть следствием снижения ренальной перфузии и экскреции уратов, она хорошо коррелирует с более высоким давлением в легочной артерии и правом желудочке, а также с клиническими признаками застойной СН [3].

Для подтверждения диагноза ЗГ необходимо исключение других причин повреждения печени, в частности исключение наличия вирусного гепатита В и С при помощи иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции, а также алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита и медикаментозного повреждения печени. Следует помнить, что многие медикаменты, применяющиеся для лечения сердечно-сосудистой патологии, метаболизируются в печени и могут неблагоприятно воздействовать на нее (табл. 2).

Всем больным проводят эхокардиографию и ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов печени, при котором хорошо выявляется венозный застой (расширенные печеночные вены, сливающиеся в расширенную нижнюю полую вену), как правило, при отсутствии портальной гипертензии (диаметр портальной вены <13 мм), а также отек стенки желчного пузыря (при развитии кардиального цирроза). Кроме того, доплерография сосудов печени позволяет исключить альтернативные диагнозы, такие как синдром Бадда-Киари. В тяжелых диагностических случаях для верификации ЗГ проводят лапароскопию, при которой визуализируется увеличенная печень с закругленным краем и утолщенной капсулой, а поверхность печени имеет характерный вид «мускатного ореха» с наличием темно-красных и коричнево-желтых участков [26].

Рутинная биопсия печени не показана, в основном она проводится у кандидатов на трансплантацию сердца при наличии асцита для исключения ЦП. Гистологически ЗГ характеризуется венозным застоном в области синусоид, полнокровием центральных отделов дольки, расширением пространств Диссе,

**Таблица 2. Потенциальные гепатотоксические эффекты сердечно-сосудистых препаратов [5]**

Препараты	Гепатотоксические эффекты
<b>Антиаритмические средства</b> Амиодарон Хинидин Прокаинамид Пропафенон Флекаинид Дизопирамид	Центрилобулярный некроз Гиперсенситивные реакции Реакции замедленной гиперчувствительности Гепатоцеллюлярное и холестатическое повреждение Гепатоцеллюлярное повреждение Гепатоцеллюлярное повреждение и внутрипеченочный холестаза
<b>Антитромбоцитарные препараты</b>	Большинство гепатоцеллюлярных повреждений
<b>Статины</b>	Гепатоцеллюлярный некроз
<b>Фибраты</b>	Гепатоцеллюлярное повреждение
<b>Эзетимиб</b>	Гепатотоксичность при комбинации со статинами
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	Гепатоцеллюлярное повреждение
<b>Варфарин</b>	Холестаза (редко)
<b>Гепарин</b>	Небольшое повышение уровня трансаминаз
<b>Эноксапарин</b>	Большинство гепатоцеллюлярных повреждений
<b>Средства для лечения СН</b> Ингибиторы АПФ β-блокаторы Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Антагонисты альдостерона Гидралазин	Холестаза Большинство гепатоцеллюлярных повреждений Холестаза Гепатоцеллюлярное и холестатическое повреждение Небольшое повышение уровня трансаминаз Гепатоцеллюлярное повреждение
<b>Антидиабетические средства</b> Инсулин Глибенкламид Глитазоны	Повышение уровня ГГТ Гепатоцеллюлярное и холестатическое повреждение Большинство гепатоцеллюлярных повреждений
Примечания. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ГГТ – γ-глутамилтрансфераза.	

атрофией и некрозом центрилобулярной зоны. Характерным признаком ЗГ является отсутствие патологических изменений на периферии долики, поскольку венозный застой не достигает этой зоны, а приток артериальной крови из печеночной артерии защищает гепатоциты от повреждения и приводит к их гипертрофии. Также характерной особенностью ЗГ является обратимость венозного полнокровия, а иногда и фиброза при условии адекватного лечения СН [25, 26].

Краеугольным камнем лечения ЗГ является эффективное этиотропное и патогенетическое лечение сопутствующей кардиоваскулярной патологии и легочно-сердечной недостаточности, что сопровождается быстрой регрессией клинических и биохимических проявлений ЗГ, что было впервые описано Jolliffe и соавт. еще в начале 1930-х годов [12]. При назначении ингибиторов АПФ, являющихся препаратами первой линии лечения СН, следует помнить, что они почти все (за исключением лизиноприла), подвергаются метаболизации в печени, а при наличии ЗГ и ПД могут иметь место замедленная трансформация пролекарства в активное вещество и инактивация активного препарата, что требует частого мониторинга дозировки. Это также касается ингибиторов рецепторов ангиотензина II, за исключением валсартана и ирбесартана, а также большинства неселективных и селективных  $\beta$ -адреноблокаторов [5, 18]. Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) в большинстве случаев эффективно уменьшают венозный застой в печени, способствуя уменьшению и исчезновению асцита и желтухи. Тем не менее эти препараты при ЗГ надо применять с осторожностью во избежание дегидратации, гипотензии и ишемии печени, включая некроз 3-й зоны печеночной долики. При необходимости применения дигоксина его также нужно назначать осторожно и в низкой дозе, поскольку у больных с ЗГ вероятность проявления его токсических эффектов усиливается. Антикоагулянты также следует применять крайне осторожно, поскольку у больных с ЗГ повышено протромбиновое время и нередко отмечается повышенная чувствительность к варфарину. При необходимости назначения амиодарона, несмотря на то что он подвергается интенсивной печеночной метаболизации, снижение дозы, как правило, не требуется. Статины сами по себе могут вызывать гипертрансаминазему, однако они противопоказаны только при повышении уровня АсАт и АлАт более чем в 3 раза [6, 20].

В рефрактерных случаях применяют лапароцентез, однако следует помнить, что он сопровождается потерей белка и способен ухудшить нутритивный статус больных СН, который и без того нарушен. Проведение трансюгулярного внутрипеченочного шунтирования или перитонеально-сосудистого шунтирования у таких больных противопоказано, поскольку всегда приводит к утяжелению класса СН [6]. Пациенты, рефрактерные к медикаментозному лечению, являются кандидатами на трансплантацию сердца или имплантацию вспомогательного устройства в левый желудочек (ЛЖ) [8, 21].

Назначение гепатопротекторов больным ЗГ может быть целесообразным только при выраженном цитолитическом синдроме и развитии кардиального ЦП [20].

Сама по себе ЗГ крайне редко прогрессирует в классическую печеночную недостаточность и является непосредственной причиной смерти. В подавляющем большинстве случаев летальный исход наступает вследствие основной кардиоваскулярной патологии.

В ряде случаев у больных ЗГ может быть целесообразным назначение гепатопротекторов [20].

Гепатопротекторы, влияющие на структуру и функцию клеток гепатоцитов, являются основой патогенетической терапии при патологии печени. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. На фармацевтическом рынке в настоящее время присутствует большое количество средств, представляемых как гепатопротекторы, и бытует мнение, что любое из них априори эффективно и безопасно. На самом деле клиническая эффективность многих известных и давно применяющихся гепатопротекторов не доказана. Более того, некоторые из них являются потенциально вредными и способны оказывать гепатотоксический эффект. Особенно это касается гепатопротекторов растительного происхождения и многочисленных широко рекламируемых пищевых добавок. В отношении многих гепатопротекторов проведены лишь единичные рандомизированные клинические исследования (либо их нет вовсе), причем в этих исследованиях обнаружено отсутствие или слабое влияние таких препаратов на важные параметры (исчезновение вирусемии, гистологическая картина и выживаемость), несмотря на некоторое снижение активности ферментов печени

и улучшение субъективных показателей. Доказанной в различной степени эффективностью обладают такие гепатопротекторы, как урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, препараты аминокислот (адеметионин, орнитина аспартат). Препараты силимарина следует рассматривать как гепатопротекторы с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях. Другие растительные гепатопротекторы пока нельзя рекомендовать для широкого применения при хронических заболеваниях печени, поскольку их эффективность не доказана и требует дальнейшего изучения в тщательно спланированных рандомизированных исследованиях.

В терапии заболеваний печени из препаратов, имеющих доказательную базу эффективности и безопасности, большое значение имеет УДХК – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-листохоловой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает гепатопротекторный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический и антиапоптотический эффекты. УДХК применяют при острых и хронических гепатитах различной этиологии, неалкогольном стеатогепатите, первичном билиарном циррозе, гепатопатии беременных, заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазами.

С учетом темы, которая рассматривается в этой статье, интересны данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Так, в исследовании Holoman (2000) на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Длительный прием УДХК в дозе 12-15 мг/кг/сут на протяжении 6-12 мес сопровождался достоверным улучшением гистологической картины и биохимических печеночных показателей.

Таким образом, решение о выборе гепатопротектора следует принимать, основываясь на тех же принципах, что и при подборе кардиологических препаратов, то есть на принципах доказательной медицины.

### Кардиогенный ишемический гепатит

Кардиогенный ишемический гепатит (КАГ), или «шоковая печень», – гипоксическое повреждение печени, развивающееся при неадекватной ее перфузии и приводящее к некрозу гепатоцитов центрилобулярной зоны [4, 7, 22]. Формирование КАГ возможно только при сочетании нескольких патологических факторов (значительная гипоперфузия, нарушение функционирования сосудистых коллатералей, неспособность печени увеличить потребление кислорода), поскольку особенности кровоснабжения печени изначально препятствуют развитию ее ишемического повреждения. Комбинация указанных факторов имеет место при острой СН, преимущественно правожелудочковой, индуцированной острым инфарктом миокарда, острыми нарушениями ритма, тромбоэмболией легочной артерии, острым легочным сердцем, а также при кровопотере, расслаивающей аневризме аорты, синдроме длительного сдавливания, септическом или ожоговом шоке, тепловом ударе, отравлении углекислым газом и др. Частота развития КАГ у реанимационных больных колеблется от 11 до 22%. В 70% случаев основной причиной КАГ является кардиоваскулярная патология, в 30% – острая дыхательная недостаточность, сепсис и другие более редкие состояния [10].

Диагноз КАГ базируется на трех основных критериях: 1) быстром развитии патологии печени на фоне типичных проявлений кардиогенного или циркуляторного шока; 2) значительном (>20 норм), но быстро обратимом повышении уровня сывороточных трансаминаз; 3) отсутствии других возможных причин повреждения печени [10]. Клинически КАГ манифестирует появлением выраженной одышки, боли в правом подреберье, увеличением печени в размерах. В редких случаях могут отмечаться желтуха, олигурия, признаки печеночной энцефалопатии, вплоть до печеночной комы. Характерные изменения функциональных проб печени появляются через 12-24 ч после острого сердечно-сосудистого события и проявляются резким (в 20 раз и более) повышением уровней АсАт, АлАт и лактатдегидрогеназы, реже – гипербилирубинемией и коагулопатией (удлинение протромбинового времени, снижение уровня фибриногена, тромбоцитопения). При устранении действия провоцирующего фактора показатели возвращаются к норме в течение 5-10 дней [4].

Основной стратегией лечения КАГ является восстановление адекватной перфузии печени путем

проведения противошоковых мероприятий, обязательного введения средств, обладающих положительным инотропным эффектом, таких как дофамин. При развитии печеночной энцефалопатии применяют L-аргинин, L-орнитин-L-аспартат, антибиотики. Прогноз при КАГ определяется кардиоваскулярным статусом пациента, поскольку смертность при этом заболевании обуславливается основным заболеванием [4].

### **Цирротическая кардиомиопатия**

Под термином «цирротическая кардиомиопатия» (ЦК) принято понимать снижение сократительной функции сердца, которая отмечается у части больных с ЦП [1]. Первоначальные исследования в начале 1950-х годов зафиксировали существование при циррозе гипердинамического типа гемодинамики, что проявляется в увеличении сердечного выброса и снижении системного сосудистого сопротивления. Н.Ж. Kowalski первым сообщил, что пациенты с циррозом Лаэннека имели аномальную сердечно-сосудистую функцию и удлинение интервала QT [13]. Ранние гистологические исследования продемонстрировали гипертрофию миокарда и его ультраструктурные изменения, включая отек кардиомиоцитов, фиброз, экссудацию, ядерную вакуолизацию и необычную пигментацию. Размер левого предсердия и ЛЖ у пациентов с ЦП нормальный или несколько увеличен, что связано с гемодинамической дисфункцией [16]. Многие пациенты с ЦП отмечают одышку, задержку жидкости и ограничение физической активности.

Основными механизмами развития ЦК являются хронический алкоголизм и гипердинамический тип гемодинамики. Вследствие злоупотребления алкоголем ухудшается синтез сократительных белков и формирование связи сердечных белков с токсичным ацетальдегидом, что способствует ухудшению сердечной функции. При гипердинамическом типе гемодинамики сердце постоянно перегружено из-за повышенных сердечного выброса и объема циркулирующей крови, что также приводит к нарушению его сократительной функции. Другими потенциальными механизмами ухудшения сердечной функции при ЦП являются повышенная продукция таких кардиодепрессивных субстанций, как эндотоксины, эндотелины, цитокины и желчные кислоты, а также нарушение регуляторной функции  $\beta$ -рецепторов, функционирования мембранных калиевых и кальциевых каналов, активация каннабиоидной системы [1, 16].

Физические упражнения, фармакологический стресс и терапевтические мероприятия способны повлиять на изменение давления в полостях сердца. В частности, у больных ЦП конечно-диастолическое давление увеличивается, а ФВ во время физической нагрузки падает, что указывает на аномальный желудочковый ответ на повышение желудочкового давления наполнения. Аэробные физические нагрузки и максимальная частота сердечных сокращений у большинства пациентов с циррозом должны быть меньшими по сравнению с таковыми у пациентов без цирроза. Аномальная диастолическая функция ЛЖ, вызванная снижением его релаксации, отражается в нарушении наполнения желудочков. Трансмитральный кровоток изменяется, при этом повышается вклад предсердий в позднюю фазу наполнения ЛЖ. Патофизиологической основой диастолической дисфункции при ЦП является повышенная жесткость стенки миокарда, скорее всего, из-за сочетания небольшой гипертрофии миокарда, фиброза и субэндотелиального отека [16].

Основным электрокардиографическим изменением при ЦП является удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений, что отмечается примерно у каждого второго пациента с ЦП и не зависит от его этиологии [1]. У больных алкогольным ЦП удлинение интервала QT связано с повышением риска внезапной сердечной смерти. Удлинение интервала QT при циррозе также ассоциируется с наличием кардиальной автономной дисфункции, в первую очередь со снижением барорецепторной чувствительности, и частично обратимо после трансплантации печени [16].

Специфического лечения ЛЖ-дисфункции, связанной с ЦП, в настоящее время не существует. Поэтому терапия проводится по общим правилам путем ограничения соли, приема диуретиков и снижения постнагрузки. Назначение сердечных гликозидов не способствует существенному улучшению сократительной функции сердца при ЦК, в связи с чем они не рассматриваются как значимые препараты для ее лечения. Следует проявлять особую осторожность во время и после стрессовых событий, в первую очередь хирургических операций, включая трансюгулярное внутривенное шунтирование и трансплантацию печени. Влияние удлиненного интервала QT на смертность больных ЦП является предметом будущих исследований. Принципиально новые методы лечения ЦК, такие

как антицитокиновая терапия, также представляют большой интерес [16].

В заключение отметим, что вопросы, обсуждаемые в данной статье, имеют важное клиническое значение как для гастроэнтерологов, так и для кардиологов. В частности, гастроэнтерологи, консультирующие больных с «необъяснимым» повышением трансаминаз или так называемыми идиопатическими ЦП, всегда должны помнить о потенциальной роли СН, даже латентно протекающей, и назначать соответствующее кардиологическое обследование. В свою очередь, кардиологи, наблюдающие пациентов с СН, у которых имеется сопутствующая ПД, должны рассматривать последних как группу повышенного риска и лечить более агрессивно. Надеемся, что дальнейшие исследования и более активное выявление ПД при СН поможет улучшить общее понимание патологического процесса, а также результаты лечения и клинические исходы при этом заболевании.

#### Литература

- Al.-Hamoudi W., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann. Hepatol.* 2006; 5: 132-9.
- Allen L., Felker G., Pocock S., et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur. J. Heart Failure*, 2009; 11 (2): 170-177. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031.
- Amin A., Vakilian F., Maleki M. Serum uric acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011; 17: 80-4.
- Birrer R., Takada Y., Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern. Med.* 2007; 46 (14): 1063-1070. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0059.
- Bhardwaj S.S., Chalasani N.P. Hepatotoxicity of cardiovascular and antidiabetic medications. In: *Drug-Induced Liver Disease*. 2nd edn. New York, London: Informa Health Care, 2007: 593-631.
- Cogger V.C., Fraser R., Le Couteur D.G., et al. Liver dysfunction and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1399.
- Denis C., De Kerguenec C., Bemau J., et al. Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): still a frequently overlooked cardiological diagnosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 561-5.
- Dichtl W., Vogel W., Dunst K., et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl. Int.* 2005; 18 (6): 697-702. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00122.x.
- Friedman L.S. Congestive Hepatopathy. 2010. Version 17.2. <http://www.uptodate.com/css/amages/ui-icomes> (accessed Jul 2010).
- Fuhrmann V., Jager B., Zubkova A., Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010; 122 (5-6): 129-139. doi: 10.1007/s00508-010-1357-6.
- Giallourakis C., Rosenberg P., Friedman L. The liver in heart failure. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6 (4): 947-967.
- Jolliffe N. Liver function in congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* 1930; 8 (3): 419-434. doi: 10.1172/JCI100272.
- Kowalski H.J., Abelman W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1953; 32: 1025-33.
- Megalla S., Holtzman D., Aronow W.S., et al. Prediction of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (10): 537-541.
- Moller S., Dumcke C., Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev. Gastroenterol & hepatol.* 2009; 3 (1): 51-64. doi:10.1586/17474124.3.1.51.
- Moller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol.* 2010; 53: 179-90.
- Naschitz J., Slobodin G., Lewis R., et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am. Heart J.* 2000; 140 (1): 111-120. doi: 10.1067/mhj.2000.107177.
- Pfeffer M., Swedberg K., Granger C., et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003; 362 (9386): 759-766. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14282-1.
- Poelzl G., Eberl C., Achraimer H., et al. Prevalence and prognostic significance of elevated-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 294-302.
- Ren X., Oei H.H., Pearlman J.D. Cardiac Cirrhosis and Congestive Hepatopathy Treatment and Management. <http://emedicine.medscape.com/article/151792-overview> (accessed 20 Aug 2010).
- Russell S., Rogers J., Milano C., et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous flow support with HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation*, 2009; 120 (23): 2352-2357. doi: 10.1161.
- Saner F.H., Heuer M., Meyer M., et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14 (12): 541-546. doi: 10.1186/2047-783X-14-12-541.
- Sherlock S. The liver in heart failure: relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br. Heart J.* 1951; 13: 273-293.
- Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T., et al. Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents. *Int. Heart J.* 2007; 48: 195-204.
- Van Deursen V., Damman K., Hillege H., et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J. Card. Fail.* 2010; 16 (1): 84-90. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.08.002.
- Wong F., Greenbloom S., Blendis L. The liver in heart failure. In: Friedman L., Keefe E. *Handbook of Liver Disease*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2004. ■



# Урсодезоксихолева кислота Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК  
з доведеною ефективністю та безпекою

## Дозування та тривалість терапії Урсофальком

### При захворюваннях біліарного тракту:<sup>1\*</sup>



**Дискінезія жовчного міхура**  
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу  
• курсами по 1-3 місяці



**Хронічний бескам'яний холецистит**  
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу  
• курсами по 1-3 місяці



**Біліарний сладж**  
• 8–10 мг/кг маси тіла на добу  
• курсами по 3-6 місяців



**Холестероз жовчного міхура**  
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу  
• 6–12 місяців та більше



**ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)**  
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу  
• 6–18 місяців



**Постхолецистектомічний синдром**  
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу  
• курсами по 1-3 місяці



**Біліарний рефлюкс**  
• по 1 капсулі 250 мг на ніч  
• від 10–14 днів до 2 місяців



**Профілактика колоректального раку**  
• 8–15 мг/кг на день  
• безперервно на довгий час

### При захворюваннях печінки:<sup>1\*</sup>



**Первинний біліарний цироз**  
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу  
• постійно



**Первинний склерозуючий холангіт**  
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу  
• постійно



**Алкогольна хвороба печінки**  
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу  
• 6 місяців



**Вірусний гепатит**  
• 10 мг/кг маси тіла на добу  
• 6–12 місяців та більше



**Неалкогольний стеатогепатит**  
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу  
• 12 місяців та більше



**Ураження печінки при муковісцидозі**  
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу  
• постійно



**Внутрішньопечінковий холестаз вагітних**  
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми  
• три тижні



**Профілактика гепатоцелюлярної карциноми**  
• 250–750 мг на день  
• безперервно на довгий час

Покращує симптоматику<sup>1-3</sup>  
Сповільнює прогресування<sup>1</sup>  
Захищає від ускладнень<sup>2</sup>  
Збільшує тривалість життя<sup>3</sup>

Інформація для фахівців з медицини та фармації для використання в професійній діяльності.  
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.

1) Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38.

2) Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-40.

3) Pavés A et al. Gastroenterology. 2006; 130(3): 715-20.

4) Takao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis

C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(1):164-9.

5) Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(4):398-400.

6) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38(2):123-31.

7) Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006; 26(3):350-2.

8) Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):783-8.



РП № UA/3746/01/01; UA/3746/02/01; UA/3746/03/01



Представництво «АльпенФарма АГ»  
04075 Київ, Пуца-Водиця, вул. Лісна, 30-А,  
тел.: (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31,  
факс.: (044) 401-81-01

Alpen Pharma Group

# Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: как подобрать оптимальную терапию?

К.А. Бобрышев<sup>1</sup>, Л.Г. Воронков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет

<sup>2</sup>ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определено, что критерием анемии является концентрация гемоглобина (Hb) в крови <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин. По данным литературы, частота анемии колеблется от 16 до 48%, возрастая по мере увеличения класса по NYHA [1-4]. Анемия оказывает существенное негативное влияние на клинический прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (рис. 1) а также снижает функциональные возможности и качество жизни пациентов [5, 6].

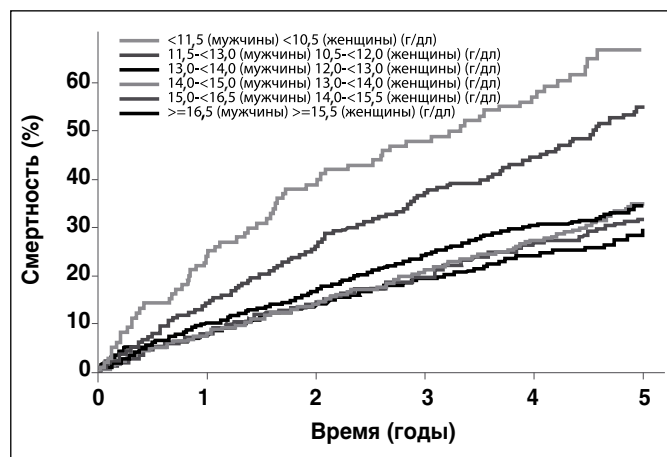


Рис. 1. Смертность пациентов с ХСН в зависимости от уровня гемоглобина (Mozaffarian, 2003)

В целом можно говорить о многофакторном генезе феномена анемии при ХСН, и для лучшего понимания механизмов ее возникновения необходимо кратко рассмотреть ключевые факторы, принимающие участие в регуляции уровня Hb в крови.

**Эритропоэтин (ЭП).** Представляет собой гликопротеин, 80% которого синтезируется в почках перитубулярными эндотелиоцитами и фибробластами [7, 8],

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

**Железо (Fe) и его метаболизм.** Метаболизм ионизированного Fe, требующегося для синтеза Hb в процессе эритропоэза, представляет собой своего рода замкнутый цикл. Из 12-18 г Fe, поступающего за сутки в организм с пищей, всасываются (в duodenum и jejunum) не более 5-10%, что в среднем соответствует 1 мг. Средняя суточная потеря Fe соответствует тому же 1 мг и происходит за счет отмирающих клеток слизистых и кожи, а также микропотерь крови [14]. Общее содержание Fe в крови является стабильным, колеблется у взрослых от 3 до 5 г (40-60 мг/кг массы тела) и распределяется на его функциональный (т.е. активно используемый) пул (80%) и пул депонированного Fe (в составе ферритина и гемосидерина — 20%).

Доминирующий функциональный пул представлен железом: а) используемым для синтеза Hb (примерно 2/3 от всего содержащегося в организме); б) находящимся в составе ферментов, главным образом, дыхательной цепи (примерно 10%); в) находящимся

в составе мышечного белка миоглобина (примерно 5%) и г) связанным с белком трансферрином, выполняющим роль переносчика Fe.

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

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

Ферритин представляет собой белок, находящийся в связанном с трехвалентным Fe состоянии в клетках РЭС и печени, а также в относительно небольших концентрациях – в системном кровотоке. Диагностическую ценность представляет существенное (<30 мг/л) снижение уровня ферритина в плазме, свидетельствующее о так называемом абсолютном

железодефиците, а уровни <10-15 мг/л отражают практически полное отсутствие депонированного Fe в организме. Повышенные и даже нормальные уровни ферритина имеют ограниченное диагностическое значение, поскольку последний одновременно является белком острой фазы воспаления, способным реагировать на различные, в том числе системного характера, иммуновоспалительные процессы. Повышенный или нормальный уровень ферритина также может быть следствием нарушения функции печени, в которой происходит его деградация [15].

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

#### **Возможные механизмы развития анемии у пациента с ХСН**

**1. Ренальный механизм.** Существенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> наблюдается у 50-57% пациентов с ХСН [19, 20]. Классическая схема анемии почечного генеза предполагает снижение ЭП-синтезирующей функции почек, пропорциональное выраженности повреждения последних, что влечет за собой уменьшение эритропоэза [21]. Вышеуказанный ренальный, связанный со снижением выработки ЭП, механизм становится актуальным при уменьшении СКФ <35-40 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> [22].

У пациентов с ХСН снижение ренального кровотока приводит к усилению выработки ЭП через механизм гипоксии [20], в связи с чем у большинства пациентов с ХСН и анемией определяются не сниженные, а, напротив, повышенные либо нормальные уровни ЭП [23, 24, 38]. Данную ситуацию трактуют как резистентность к эндогенному ЭП, в основе которой лежат десенситизация рецепторов к ЭП, обусловленная влиянием воспалительных

цитокинов [13], дисфункция таргетных клеток костного мозга на фоне его хронической гипоксии [25], прямое угнетение пролиферации последних воспалительными цитокинами [26]. В то же время для пациентов с ХСН и тяжелой ренальной дисфункцией характерным является снижение ЭП-образующей функции последних [27]. Поэтому термин «кардиоренальный анемический синдром» [28] применим именно к категории пациентов с анемией с сопутствующим тяжелым нарушением азотовыделительной функции почек.

**2. Иммуновоспалительный механизм.** Последний играет ведущую роль в подавлении эритропоэза в условиях хронических инфекций, онкологических заболеваний и при некоторых других состояниях, характеризующихся системной иммуновоспалительной активацией (ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет и др., а также ХСН). В вышеозначенном механизме главным «действующим лицом» выступают провоспалительные цитокины (TNF, интерлейкины 1 и 6, гамма-интерферон, бактериальные липополисахариды), те или иные из которых прямо либо опосредованно: 1) блокируют транспорт Fe внутри эритроцита в кровь; 2) угнетают высвобождение депонированного Fe из РЭС (ретикулоэндотелиальный блок) и гепатоцитов [18]. Ключевым посредником такого рода блокады выступает синтезируемый в печени гепсидин, секреция которого стимулируется провоспалительными цитокинами [30], а также застойными явлениями в печени [31]. В результате возникает так называемый функциональный дефицит Fe, состоящий в том, что при наличии его достаточных запасов наблюдается его нехватка для эритропоэза [17]. Наконец, провоспалительные цитокины играют ведущую роль в формировании резистентности к эндогенному ЭП (см. выше).

Анемия, наблюдающаяся на фоне функционального железодефицита в условиях системного воспаления, терминологически определена как анемия хронического заболевания (АХЗ). Для данного состояния, наряду с уменьшением содержания Fe в крови и сниженной сатурацией железом трансферрина, характерен нормальный или повышенный уровень ферритина. В пользу АХЗ могут также свидетельствовать повышенные уровни циркулирующих биомаркеров воспаления (С-реактивный протеин, воспалительные цитокины) [15]. Для АХЗ более характерен нормоцитоз – средний корпускулярный объем эритроцита (MCV) находится в пределах 80-100 фл,

однако у 1/5-1/3 таких пациентов анемия носит характер микроцитарной (показатель MCV <80 фл). Доля АХЗ в структуре всех случаев анемии при ХСН достигает 60% [32, 37].

**3. Истинный (абсолютный) железодефицит.** При ХСН он может быть связан с нарушением кишечной абсорбции Fe и микропотерями крови. К возможным причинам нарушения всасывания Fe у пациентов с ХСН относят отек и утолщение стенок кишечника, снижение кровотока в органах брюшной полости [33], анорексию и недостаточное питание [34]. Микропотери крови, роль которых у пациентов с ХСН, возможно, недооценивается, могут быть связаны с регулярным приемом большинством из них ацетилсалициловой кислоты либо антикоагулянтов [35, 36].

Частота истинного железодефицита среди пациентов с ХСН и сопутствующей анемией колеблется, по разным данным, от 5 до 21% [20, 32, 37, 38]. Для абсолютного железодефицита, помимо сниженной сатурации трансферрина и повышения содержания в плазме его растворимых рецепторов, характерным является снижение концентрации циркулирующего ферритина. Хотя традиционным критерием абсолютного железодефицита считается уровень ферритина <30 мкг/л, для пациентов с ХСН в последнее время в качестве такого критерия рассматривается величина <100 мкг/л [39, 40]. Это обусловлено результатами оценки уровней ферритина у пациентов с тяжелой ХСН в зависимости от наличия у них истощения депо Fe по данным пункционной биопсии костного мозга. Так, у пациентов с истощением запасов Fe средний уровень ферритина в крови составил 75 мкг/л, а у пациентов с сохранным пулом депонированного Fe – 211 мкг/л [41].

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

**4. Гемодилуция.** Увеличенный объем циркулирующей плазмы, характерный для гиперволемии, наблюдающейся в фазе декомпенсации ХСН, снижает гематокрит и, соответственно, показатель концентрации Hb в крови – так называемая псевдоанемия, о которой представляется возможным говорить лишь в случаях, когда достижению эуволемии сопутствует нормализация уровня Hb без применения специфической терапии. Вместе с тем вышеозначенный гемодилуционный механизм, по-видимому, может принимать участие в формировании показателя Hb крови и у многих клинически стабильных пациентов с ХСН. Об этом

могут свидетельствовать результаты исследований, в которых с помощью современных радиоизотопных методов было продемонстрировано увеличение объема циркулирующей плазмы у 40-50% пациентов с ХСН, не имевших на момент исследования явных объективных признаков гиперволемии [43, 44].

**5. Дефицит витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты.** Удельный вес макроцитарной анемии, связанной с вышеуказанным дефицитом, относительно невысок (5-8%) [32, 37] и, как правило, сопряжен с соответствующими коморбидными состояниями (алкоголизм, парентеральное питание, заболевание либо резекция желудка или тонкого кишечника и т.п.).

**6. Влияние лекарственных препаратов.** Помимо препаратов, способных обусловить повреждение слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тем самым спровоцировать микро- или макрокровотерю (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства), следует упомянуть ряд лекарств, применению которых сопутствует риск подавления эритропоэза – цитостатики, некоторые антибактериальные средства. Наибольшее внимание привлекают данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) подавлять эритропоэз [45, 46]. Это, в частности, объясняют тем, что АПФ принимает активное участие в биодegradации белка Ac-SDKP – мощного ингибитора гемопоэза [23]. Вместе с тем на сегодняшний день клинические исследования, убедительно подтверждающие связь приема ИАПФ со снижением уровня Hb, отсутствуют, а наличие анемии в действующих рекомендациях не относится к числу противопоказаний к назначению данного класса препаратов.

Вышеизложенное наглядно демонстрирует многофакторный характер анемии при ХСН. Это естественным образом предполагает возможность сочетания различных механизмов ее формирования у одного и того же пациента. Вместе с тем уточнение вышеозначенных механизмов анемии в каждом конкретном случае остается актуальным. Оправданным выглядит использование следующего практического алгоритма уточнения природы анемии (рис. 2).

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

До недавнего времени в качестве оправданной рассматривалась стратегия лечения анемии при ХСН с помощью эритропоэзостимулирующих агентов, в том числе используемых в комбинации с препаратами Fe. В ряде рандомизированных клинических испытаний, выполненных начиная с 2000 г., было установлено, что применение рекомбинантного ЭП (эпоэтин) у пациентов с ХСН и анемией способно восстанавливать уровень Hb до целевых значений с сопутствующими благоприятными клиническими эффектами в виде снижения класса по NYHA, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения параметров качества жизни, улучшения систолической функции левого желудочка [48-51]. Клинические испытания дарбэпоэтина- $\alpha$  (эритропоэзостимулирующий протеин, взаимодействующий с теми же, что и ЭП, рецепторами, однако обладающий более выгодными в сравнении с последним фармакологическими характеристиками) продемонстрировали сходные результаты [52-54].

Вместе с тем еще с конца 1990-х гг. начали накапливаться данные о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, на фоне использования эритропоэзостимулирующих препаратов. Так, крупное исследование NHCT (1998), включившее более 1 тыс. гемодиализных пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца или ХСН, было прекращено досрочно из-за соображений безопасности в связи с выявленным статистически достоверным трендом в сторону увеличения частоты случаев смертности [55]. Лечение эпоэтином- $\alpha$  пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) сопровождалось в исследовании SHOIR достоверным, на 34%, повышением частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН, инфаркт миокарда или инсульт) в сравнении с плацебо [56]. Наконец, в исследовании TREAT, охватившем более 4 тыс. пациентов с ХБП и анемией, треть из которых имели СН, применение дарбэпоэтина ассоциировалось с почти двукратным риском развития мозгового инсульта [57].

Конец эры эритропоэтиностимулирующих средств при ХСН наступил после окончания широкомасштабного (2278 пациентов) исследования RED-HF, в котором использование дарбэпоэтина у пациентов с систолической ХСН и уровнем Hb от 9,0 до 12,0 г/дл, хотя и сопровождалось, в сравнении с плацебо, нормализацией уровня Hb и улучшением качества жизни, было ассоциировано с достоверным ( $p=0,01$ ) увеличением частоты тромбоземболических

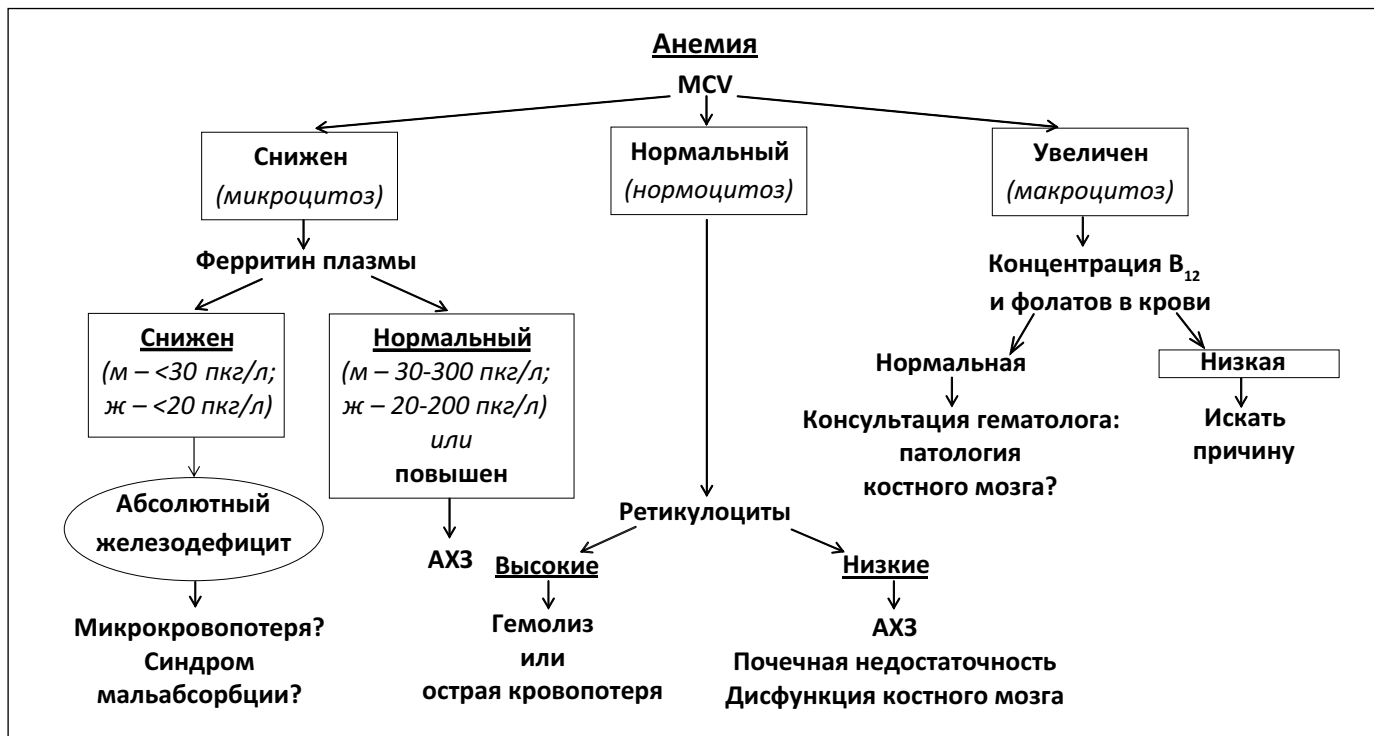


Рис. 2. Схема диагностического поиска при анемии (модифицировано по Anker, von Hoehling) [15]

Примечания.

Концентрация железа в сыворотке крови очень изменчива с высокой вариабельностью в течение суток; этот показатель не должен использоваться для диагностики дефицита железа [46].

MCV – средний корпускулярный объем эритроцита; АХЗ – анемия хронического заболевания; м – мужчины; ж – женщины.

осложнений [58]. Более того, в выполненном в США и обнародованном в 2014 г. ретроспективном обсервационном исследовании, включившем более 2 тыс. пациентов с ХСН и ренальной дисфункцией (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), лечение ЭП ассоциировалось с увеличением риска смерти на 40% (p=0,02), почти двукратным высокодостоверным (p<0,001) возрастанием риска возникновения острого коронарного синдрома наряду с достоверным увеличением количества госпитализаций [59].

В качестве возможных причин вышеуказанных неутешительных результатов рассматривается повышение гематокрита (и, соответственно, вязкости крови), влекущее за собой возрастание риска тромбоза, а также повышение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, нередко сопутствующее применению ЭП [60, 61]. Так или иначе, в сложившейся ситуации для лечения хронической немакроцитарной анемии при ХСН у клиницистов осталось единственное «оружие» в виде препаратов Fe. Последние представлены пероральными и внутривенными (в/в) формами.

#### Пероральные формы

Их преимуществом является относительно невысокая стоимость, а главным недостатком – низкая

всасываемость. До последнего времени пероральные препараты Fe были представлены исключительно двухвалентными формами в виде сульфатной и глюконатной солей. Их существенный недостаток состоит в том, что окислению Fe<sup>2+</sup> в Fe<sup>3+</sup> в слизистой кишечника сопутствует образование свободных радикалов, оказывающих локальное токсическое действие. Оксидантный стресс клеток ЖКТ является причиной весьма частых, наблюдающихся примерно у 60% пациентов, гастроинтестинальных жалоб в виде изжоги, тошноты, запоров или диареи, которые сопровождают применение пероральных препаратов двухвалентного Fe [62]. Переносимость последних улучшается при совмещении их приема с приемом пищи, однако такой подход, в свою очередь, существенно ухудшает их всасываемость, что обуславливает значительные трудности в достижении баланса между минимизацией побочных эффектов и максимализацией усвояемости препарата Fe<sup>2+</sup> [63]. Значение оксидантного стресса ЖКТ, провоцируемого поступлением экзогенного Fe<sup>2+</sup>, не ограничивается желудочно-кишечным дискомфортом как таковым. Согласно данным экспериментальных исследований длительный прием солей двухвалентного Fe через механизм оксидантного стресса может вызывать деструкцию клеточных

мембран, повреждение ДНК и иммунные нарушения [64]. Через тот же механизм вышеуказанные соли усугубляют выраженность экспериментального колита, негативно влияют на кишечную микрофлору, а также могут увеличивать риск развития железистых опухолей кишечника [65, 66].

Вышеуказанных последствий, связанных со свободно-радикальным повреждением ЖКТ, возможно избежать при применении трехвалентного железа в виде перорального  $Fe^{3+}$  – полимальтозного комплекса; он содержит полимальтозную оболочку, обеспечивающую контролируемое высвобождение  $Fe$  и одновременно минимизирующую его контакт с пищей и другими лекарствами [67, 68].

Универсальным ограничением пероральной ферротерапии является ее малодейственность при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями всасывания  $Fe$ , которые имеют место у большинства больных с клинически выраженной ХСН. В качестве причин недостаточной абсорбции  $Fe$  у таких пациентов рассматриваются отек слизистой кишечника [69] и сниженный (на 30-43%) кишечный кровоток [70]. Кроме того, при АХЗ, механизм которой актуален для ХСН, повышенные уровни гепсидина угнетают транспортировку ферропортином железа внутри энтероцита, целью которой является поступление  $Fe$  в кровь [71]. К дополнительным факторам, способным ограничить всасывание препаратов  $Fe$  в кишечнике, относятся прием некоторых медикаментов (например, блокаторов  $H_2$ -рецепторов), паретические расстройства со стороны желудка, нередко наблюдающиеся при диабете [72].

Наиболее существенным недостатком стратегии коррекции железодефицита с помощью пероральных форм  $Fe$  является недостаточная скорость восполнения ими запасов  $Fe$ . Так, суточная доза  $Fe$ , требующаяся для восполнения его дефицита, составляет 1000 мг. Биодоступность пероральных форм  $Fe$  составляет примерно 10% [73]. Исходя из обычной дозы сульфата железа (100-200 мг/сут), в том «идеальном» случае, если пациент адекватно переносит дозу в 200 мг и не имеет предпосылок к нарушению всасывания  $Fe$ , ежедневное восполнение его запаса составит 20 мг, что потребует минимум 50 дней для устранения железодефицита. При менее благоприятном сценарии – если это пациент с выраженной ХСН (при которой абсорбция  $Fe$  снижена примерно на 50%), который способен переносить лишь дозу 100 мг/сут – ежедневное восполнение

$Fe$  составит не более 5 мг, что потребует 200 дней для полного восстановления его запасов. В реальной практике для этого может потребоваться еще большее время из-за спорадических пропусков очередной дозы по случайным причинам или из-за желудочно-кишечного дискомфорта [63]. Приведенные расчеты свидетельствуют, что надлежащая результативность пероральной ферротерапии может быть достигнута при условии ее длительности более 6 мес. В то же время для полного восстановления запасов  $Fe$  достаточно от одной до нескольких его в/в инъекций. Поэтому в/в ферротерапия сегодня рассматривается в качестве приоритетного подхода к коррекции железодефицита и сопряженной с ним анемии.

### Внутривенные препараты железа

Современные в/в препараты  $Fe$  воплощены в виде сфероподобных коллоидных микрочастиц железо-углеводной природы. Ядро такой микрочастицы содержит  $Fe^{3+}$  в виде оксигидроксидного комплекса, его окружает углеводная оболочка различной (в зависимости от запатентованной лекарственной формы) природы, обеспечивающая микрочастице стабильность в растворе и в кровотоке [74]. Введенные в/в вышеуказанные частицы инкорпорируются фагоцитами РЭС, которые разрушают их оболочку и далее выбрасывают ионы трехвалентного  $Fe$  в кровоток, где они немедленно связываются с трансферрином для последующего транспортирования в костный мозг. Экспорт  $Fe$  из макрофагов в кровоток осуществляется транспортным белком ферропортином. При функциональном дефиците  $Fe$ , свойственном иммуновоспалительному механизму анемии (при АХЗ), повышенные уровни гепсидина вызывают деградацию ферропортина и, соответственно, задержку  $Fe$  внутри макрофагов (гепсидиновый, или ретикулоэндотелиальный, блок). После в/в инъекции препаратов  $Fe$  наблюдается быстрое нарастание его концентрации внутри макрофагов, что индуцирует гиперэкспрессию ферропортина, и тем самым гепсидиновый блок преодолевается [75]. Именно этим механизмом объясняется эффективность в/в форм  $Fe$  при его относительном (функциональном) дефиците.

В настоящее время на европейском рынке доступны четыре в/в лекарственных формы  $Fe$ , различающиеся природой углеводной оболочки, дозированием и технологией назначения, – железа декстран, глюконат железа, сахарат железа и карбоксимальтозат железа. Первые две формы, особенно железа декстран,

характеризуются меньшей безопасностью применения в сравнении с последними двумя формами. Так, согласно базе данных Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), охватившей период 1997-2002 гг., при применении декстрана железа наблюдали 29,2 случая угрожающих жизни анафилактических реакций на 1 млн пациентов, глюконата железа – 10,5, сахара железа – 4,2 [76]. В ныне действующих в США рекомендациях по лечению пациентов с ХБП говорится о нежелательности использования в/в декстрана железа [77]. На сегодняшний день база данных, касающаяся эффективности в/в терапии препаратами Fe пациентов с ХСН, представлена результатами четырех рандомизированных испытаний сахара железа и карбоксимальтозата железа, выполненных в 2007-2014 гг.

В первом из них участвовали 40 пациентов (20 – активный препарат, 20 – плацебо) с фракцией выброса <35% и анемией (Hb <12,5 г/дл – у мужчин и <11,5 г/дл – у женщин) при концентрации у них ферритина в плазме <100 пк/мл и насыщении трансферрина железом <20%. Лечение заключалось во в/в введении 200 мг железа (сахарат железа) 1 раз в неделю в течение 5 нед, срок наблюдения пациентов составил 26 нед. К концу наблюдения в группе активного препарата в отличие от плацебо наблюдали достоверное ( $p < 0,01$ ) улучшение симптоматики и параметров качества жизни, снижение класса по NYHA, повышение переносимости нагрузки, снижение концентрации циркулирующего NT-pro-BNP, чему сопутствовала нормализация уровня Hb, содержания ферритина и насыщения трансферрина [80].

В следующее, обнародованное в 2008 г., испытание того же сахара железа было включено 35 пациентов с ХСН с различным уровнем Hb и дефицитом Fe, в качестве критериев которого были установлены уровень ферритина <100 нг/мл (абсолютный железodefицит) или 100-300 нг/мл при насыщении трансферрина <20% (относительный железodefицит) – так называемые прагматические критерии FERRIC-HF, ставшие ориентиром для последующих клинических протоколов. Схема терапии состояла во введении 200 мг препарата еженедельно до достижения уровня ферритина 500 нг/мл и затем 200 мг ежемесячно (поддерживающий этап). В конце 18-месячного периода наблюдения в группе активного лечения наблюдали достоверное возрастание уровня ферритина и сатурации

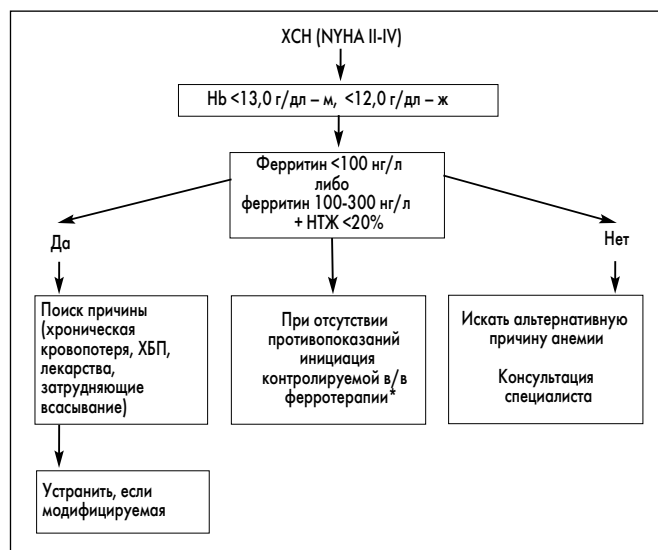


Рис. 3. Схема лечебной тактики при анемии у пациента с ХСН

Примечания. НТЖ – насыщение трансферрина железом; м – мужчины; ж – женщины; ХБП – хроническая болезнь почек; \* карбоксимальтозат или сахарат Fe.

трансферрина, увеличение максимального потребления кислорода на пике нагрузки и времени ее выполнения наряду с достоверным снижением класса по NYHA [81].

В свете вышеизложенного может быть рекомендован представленный на рисунке 3 алгоритм коррекции анемии, сопряженной с абсолютным или функциональным железodefицитом у пациентов с ХСН.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что для анемии при ХСН характерно многообразие механизмов, которые, по всей видимости, могут параллельно участвовать в ее формировании. Концепция AX3 как едва ли не самого актуального механизма анемии при ХСН хорошо обоснована и выглядит привлекательно, однако оставляет открытым вопрос о том, почему у значительной части пациентов с клинически выраженной, прогрессирующей ХСН уровень Hb остается нормальным вплоть до финального этапа заболевания. Предстоящие исследования должны дать ответ на этот вопрос.

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



## Литература

- Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1780-1786.
- Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J., et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114. – P. 112-119.
- Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S., et al. Anemia and change in hemoglobin over time relates to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from ValHeFT // *Circulation.* – 2005b. – Vol. 112. – P. 1121-1127.
- Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A., et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1440-1446.
- Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P., et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 888-891.
- Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Яновський Г.В. та ін. Прединдиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу з ValHeFT // *Серце і судини.* – 2009. – № 1. – С. 81-85.
- Koury S.T., Bondurant M.C., Koury M.J. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization // *Blood.* – 1988. – Vol. 71. – P. 524-537.
- Donnley S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 415-425.
- Koury S.T., Bondurant M.C., Koury M.J., et al. Localisation of cells producing erythropoietin in murine liver in situ hybridization // *Blood.* – 1991. – Vol. 77. – P. 2497-2503.
- Jelkman W. Molecular biology of erythropoietin // *Int. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 649-659.
- Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 20-30.
- Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 228. – P. 1-14.
- Smrzova J., Balla J., Barany P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20 (Suppl 8). – P. 2-7.
- Andrews N.C. Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* – 199. – Vol. 341. – P. 1986-1995.
- Anker S.D., von Haehling S. Anemia in chronic heart failure // *Bremen, UNIMED, 2008.* – 79 p.
- Aisen P., Wessling-Resnick M., Leibold E.A. Iron metabolism // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 200-206.
- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *New. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011-1023.
- Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Hcpicidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *J. Science.* – 2004. – Vol. 306. – P. 2051-2053.
- Amsalem Y., Garty M., Schwartz R., et al. Prevalence of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1029-1036.
- Anand I.S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology // *Heart Fail. Rev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 377-378.
- Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia // *Semin. Nephrol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 190-203.
- Thomas S., Rampersad M. Anemia in diabetes // *Acta Diabetol.* – 2004. – Vol. 41 (Suppl. 1). – S13-S17.
- Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L., et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anemic heart failure patients // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1510-1515.
- George J., Patal S., Wexler D., et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1304-1309.
- Andrew J.S. The pathophysiological basis of anemia in chronic heart failure // *Europ. J. Heart Failure Suppl.* – 2003. – Vol. 2/2. – P. 213-216.
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease // *Blood. Rev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 87-96.
- Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 141-146.
- Toblli I.E., Silverberg D.S., Di Gennaro F., et al. CRAS. Cardio Renal Anemia Syndrome: Basic and Clinical Aspects / *Buenos Aires, 2008.* – 115 p.
- Scrutinio D., Passantino A., Santoro D., et al. The cardio-renal anemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival // *Europ. J. Heart Failure.* – 2011. – Vol. 13. – P. 61-67.
- Nemeth E., Valore E.V., Terrino M., et al. Hcpicidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type-II acute phase protein // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2461-2463.
- Suzuki T., Hanawa H., Jiamo S., et al. Inappropriate expression of hepcidin by liver congestion contributes to anemia and relative iron deficiency // *J. Cardiac. Failure.* – 2014. – Vol. 20. – P. 268-277.
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 223-225.
- Sandek A., Rauchhaus M., Anker S.D., et al. The emerging role of the gut in chronic heart failure // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2008. – Vol. 11. – P. 632-639.
- Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // *Сердечная недостаточность.* – Том 4. – № 5. – С. 224-228.
- Silverberg D.S., Wexler D., Jaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* – 2002. – Vol. 4. – P. 681-686.
- Parsi A., Kleber F.X. Anemia in heart failure: its diagnosis and management // *Europ. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 3-4.
- Opasich C., Cazzola M., Scelsi L., et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anemia in patients with chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2232-2237.
- Westernbrink B.D., Voors A.A., de Boer R.A., et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients // *Europ. J. Heart Failure.* – 2010. – Vol. 12. – P. 676-684.
- Jankowska E.A., von Haehling S., Anker S.D., et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // *Europ. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 34. – P. 816-826.
- Амосова К.М., Царалунга В.М. Залізодифіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю // *Серце і судини.* – 2013. – № 4. – С. 19-26.
- Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2485-2489.
- Westernbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., et al. Anemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 166-171.
- Androne A.-S., Katz S.D., Lund L., et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 226-229.
- Aldbrecht C., Kommata S., Hulsman M., et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume // *Europ. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2343-2350.
- Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor in the response to erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1836-1841.
- UNICEF «National Iron Plus Initiative Guidelines for Control of IDA» (2013).
- Mc Murray J.V.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2012.
- Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1737-1744.
- Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C., et al. Effect erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 294-299.
- Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., et al. Intravenous iron erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency // *J. Nephrol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 236-242.
- Bergmann M.W., Haufe S., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., et al. A pilot study of chronic, low-dose epoetin-β following percutaneous coronary erythropoietin suggests safety, feasibility, and efficacy in patients with symptomatic ischaemic heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* – 2011. – Vol. 13. – P. 560-568.
- Ponikowski P., Anker S.D., Szachiewicz J., et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 753-762.
- Gihissis J.T., Kourea K., Panou F., et al. Effect of darbepoetin alfa on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 751-757.
- Ghali J.K., Abraham W.T., Fonarow G.C., et al. Randomized double-blind trial darbepoetin alfa patients with symptomatic heart failure and anemia // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 526-535.
- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K., et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 584-590.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2085-98.

57. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y., et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2019-32.
58. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1210-9.
59. Jackevicius C.A., Shutieng Fan C., Warner A. Clinical outcomes of erythropoietin use in heart failure patients with anemia of chronic kidney disease // *J. Cardiac Failure.* – 2014. – Vol. 20. – P. 327-333.
60. Vaziri N.D., Zhou X.J. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1082-8.
61. Kleijn L., Westenbrink B.D., von der Meer P. Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? // *Europ. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15. – P. 479-481.
62. Anker S.D., von Haehling S. Iron deficiency and anemia in heart failure, 2<sup>nd</sup> ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag; 2012.
63. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? // *Europ. J. Heart Failure.* – 2015. – Vol. 17. – P. 248-262.
64. Crichton R.R., Danielson B.G., Geiser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration, 4<sup>th</sup> ed. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag AG; 2008.
65. Toblli J.E., Cao G., Olivieri L., et al. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats // *Pharmacology.* – 2008. – Vol. 82. – P. 127-137.
66. Reinisch W., Staun M., Bhandari S., et al. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *J. Crohns. Colitis.* – 2013. – Vol. 7. – P. 429-440.
67. Geisser P., Burkhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations // *Pharmaceutics.* – 2011. – Vol. 3. – P. 12-33.
68. Ericksen K., Ulvik R.J., Grimstad T., et al. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 831-838.
69. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1561-1569.
70. Sandek A., Swidsinski A., Schroedil W., et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure. A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1092-1102.
71. Darshan D., Frazer D.M., Anderson G.J. Molecular basis of iron-loading disorders // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 12. – e36.
72. Macdougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 473-482.
73. Nielsen P., Kongi R., Buggisch P., et al. Bioavailability of oral iron drugs as judged by a <sup>59</sup>Fe-whole-body counting technique in patients with iron deficiency anemia. Therapeutic efficacy of iron (II)-glycine sulfate // *Arzneimittelforschung.* – 2005. – Vol. 55. – P. 376-381.
74. Danielson B.G. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl 2). – S93-S98.
75. Aapro M., Osterborg A., Gascon P., et al. Prevalence and management of cancer-related anemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1954-1962.
76. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E., et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443-1449.
77. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. 3.2. Using iron agents // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47 (Suppl 3). – S58-S70.
78. Geiser P., Baer M., Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // *Arzneimittelforschung.* – 1992. – Vol. 42. – P. 1439-1452.
79. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? // *Europ. J. Heart Failure.* – 2015. – Vol. 17. – P. 248-262.
80. Toblli J.E., Lonbrana A., Gennaro F., et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1657-1665.
81. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 103-112.
82. Canzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experiment possibilities // *Schweiz Med. Wochensh.* – 1970. – Vol. 100. – P. 301-3. ■

# СУФЕР®

Sufer®

**ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД  
САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС  
без декстрану<sup>1</sup>**

# Fe

**ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА**  
*для швидкої клінічної  
і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну*

**В 2 рази  
швидше**

*у порівнянні з іншими  
формами препаратів заліза<sup>2</sup>*

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



Лідер ринку  
інфузійних препаратів  
України



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу, ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. ПОКАЗАННЯ. Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморрагічна анемія, терапія еритропоїтином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентеропатит, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом доцільної ін'єкції чи краплинно, з такою ж венозною ділянкою діальної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпертензії і небезпечку попадання розчину в навколочеревний простір. Внутрішньовенне струмінне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діальної системи, сувородотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. ПОБІЧНА ДІЯ. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезія; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, прилив крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіж, висип, порушення пігментації, підвищення пігментованості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів; мігреніозний біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактичні (пресенсибілізовані) реакції, набряк гортані, обличчя, порушення загального характеру; астена, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ЛІТЕРАТУРА: 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР»®, 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Huaimi L., Saldique A., Abotabbib Z., Khashoggi T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur. J. of Obstet. and Gynecol. and Reprod Biol. - 1996. - Vol. 69. - P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. PCMD3 України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «бі-Брайт Медія».



Довіра препаратам KRKA – це довіра  
європейським інноваціям та високій якості

**αβ** **КОРІОЛ**<sup>®</sup>  
таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



## Дозування

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

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

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

\*\*Пацієнті необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

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

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

02/2013, 2013-0018718, Unigift, Ukraine.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

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

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

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

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

За детальнішою інформацією звертайтеся:

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



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,  
наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою —  
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.