

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

HEART FAILURE & COMORBIDITIES

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Прихильність до терапії при ХСН та клінічний прогноз

Роль когнітивних порушень при ХСН

Периферична міопатія при ХСН як терапевтична мішень

Christiaan Barnard: стрибок у майбутнє, що став легендою



№ 2 ♦ Вересень 2017

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН



Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості



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

**Пацієнтові 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 GO2. **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 серцевбиття; 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 — гриппоподібні 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.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. РС.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА 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.



СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ
♦
HEART FAILURE & COMORBIDITIES

Головний редактор
Л.Г. Воронков

Редакційна рада

К.М. Амосова (Київ)	В.М. Коваленко (Київ)
Є.С. Атрощенко (Мінськ, Білорусь)	О.В. Коркушко (Київ)
В.А. Візир (Запоріжжя)	О.М. Пархоменко (Київ)
В.І. Денисюк (Вінниця)	Б.М. Тодуров (Київ)
О.Й. Жарінов (Київ)	В.Й. Целуйко (Харків)
В.М. Жебель (Вінниця)	

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець

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

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

Свідцтво 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 «Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
м. Київ-25, вул. Сурикова, 3/3

Підписано до друку 15.09.17
Замовлення №

Наклад 5000 примірників
Передплатний індекс 49291

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

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

ЗВЕРНЕННЯ ДО ЧИТАЧІВ	5
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ	
Прихильність лікарів до рекомендацій асоціюється з кращим прогнозом в амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду	6
Клинические перспективы эндотелиальной протекции в лечении коронарогенной сердечной недостаточности <i>В.Ю. Жаринова</i>	18
КОМОРБІДНІ СТАНИ	
Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності <i>Л.Г. Воронков, Г.Є. Дудник</i>	25
Когнитивные нарушения: актуальность проблемы, этиопатогенез, диагностика и лечение <i>Т.С. Мищенко</i>	30
Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції <i>Л.Г. Воронков, А.С. Солонович</i>	39
Периферична міопатія як терапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності <i>Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенко</i>	47
Лечение ХСН, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких. Место бета-адреноблокаторов <i>А.Н. Беловол, И.И. Князькова</i>	55
НОАК у лікуванні пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі	65
ПОДІЇ	
Імплементация оновлених Європейських стандартів із діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні	69
Европейский конгресс по сердечной недостаточности и Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности (29 апреля — 2 мая, г. Париж, Франция)	77
НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ	85
ОСОБИСТОСТІ	
Крістіан Барнард: стрибок у майбутнє, що став легендою	87
КАЛЕНДАР ПОДІЙ	91



Вельмишановні колеги!

Від імені редакційної колегії радий привітати вас із важливою подією — XVIII Національним конгресом кардіологів України. Спеціально «під нього» ми підготували черговий номер нашого журналу. Цей номер продовжує курс, узятий на розширення кола тем, які розглядаються в журналі, та включення до нього питань лікування найпоширеніших коморбідних станів, які трапляються в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями й насамперед при серцевій недостатності. Суть нової концепції нашого видання відповідає відомому ще зі студентської лави, але незмінно актуальному висловлюванню «лікувати не хворобу, а пацієнта».

Окрім цього, на сторінках номеру ви знайдете чимало цікавих наукових даних і «гарячих» новин, які, сподіваємося, стануть вам у пригоді в практичній роботі. На останніх сторінках розміщено біографічний нарис про славетного кардіохірурга Крістіана Барнарда, котрий особливо радимо прочитати молодим колегам: такий собі маленький імпульс для натхнення.

І останнє. Попри «цунамі» новітніх управлінських рішень щодо радикальних змін у багатостраждальній медичній галузі, що наразі стрімко наближаються до втілення, маємо зберігати надію на краще та тримати високий професійний тонус — заради тих численних наших співгромадян, які довірили нам своє життя та здоров'я. І надалі працюємо разом!

Із побажаннями уважного й цікавого читання та доброго настрою,

Леонід Воронков,
головний редактор журналу
«Серцева недостатність та коморбідні стани»,
президент ВГО «Українська асоціація фахівців
із серцевої недостатності»,
доктор медичних наук, професор

Прихильність лікарів до рекомендацій асоціюється з кращим прогнозом в амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

Огляд за матеріалами статті Michel Komajda, Martin R. Cowie, Luigi Tavazzi, Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Gerasimos S. Filippatos (European Journal of Heart Failure, 2017; doi: 10.1002/ehjhf.887)

Вступ

Незважаючи на значні успіхи у вивченні патофізіології серцевої недостатності (СН) та істотний прогрес у галузі фармакотерапії, це захворювання все ще залишається найпоширенішою причиною розвитку ускладнень і смертності, величезним тягарем для національних систем охорони здоров'я [1-4]. Призначення препаратів із доказовою базою, які рекомендовані міжнародними настановами, гарантує, що пацієнти отримають оптимальну терапію [5]. Попри те що лікарів постійно закликають упроваджувати ці настанови в практику, проведені спостереження свідчать про те, що вагома частка пацієнтів із СН досі не отримують доказово обґрунтованої терапії. За даними дослідження, в ході якого аналізували надання допомоги понад 15 тис. хворих на СН в амбулаторній практиці, лише 27% пацієнтів приймали всі препарати, які їм були показані, а обсяг застосування рекомендованих настановами ліків значно різнився між медичними закладами [6]. Останні дані з Національного аудиту СН Великої Британії (National Heart Failure Audit) щодо близько 57 тис. госпіталізацій із приводу СН в Англії та Уельсі протягом 2014-2015 років свідчать про те, що лише 42% пацієнтів із СН під час виписки з медичного закладу призначали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокатори (ББ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [7].

Існують деякі докази того, що дотримання рекомендацій здатне покращувати клінічні результати.

Наприклад, у багатоцентровому обсерваційному дослідженні надання медичної допомоги та її вартості при СН, яке проводили в шести європейських країнах упродовж 2001-2002 років, було встановлено, що прихильність до настанов із лікування була сильним предиктором менш частих госпіталізацій через серцево-судинні причини [8]. Проте з'ясувалося, що навіть якщо лікарі й призначають доказово обґрунтовані засоби терапії СН, то дуже часто не досягаються їх цільові дози [9], а в деяких (не в усіх) дослідженнях навіть було доведено, що субоптимальне дозування здатне негативно позначатися на прогнозі [10, 11].

Тож було вирішено масштабно вивчити вплив прихильності до настанов із призначення та дозування терапії СН на клінічні результати. У міжнародному дослідженні QUALIFY (QUality of Adherence to guideline recommendations for LIFe-saving treatment in heart failure surVeY) — вивчали прихильність до призначення п'яти класів препаратів, рекомендованих при СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзНФВ ЛШ) Європейським товариством кардіологів (ЄТК): ІАПФ, БРА, ББ, АМР та івабрадину [12]. Попередньо було повідомлено про вихідні характеристики й оцінки прихильності до настанов для популяції дослідження на момент включення [13]. У цьому аналізі подано доповідь про вплив прихильності лікарів до зазначених рекомендованих класів препаратів, у тому числі про дотримання рекомендацій щодо їх дозування, на клінічні результати після 6-місячного спостереження.

Кораксан®

Івабрадин 10-15 мг на добу в 2 прийоми

Зменшує ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з СН^{1,2}



СКЛАД®. Кораксан® 5 мг: 1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду. Кораксан® 7,5 мг: 1 таблетка містить 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. В якості допоміжної речовини містить лактозу. **Лікарська форма®.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група®.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01EB17. **Фармакологічні властивості®.** Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування ІІ-потіку, що контролює спонтанну діастолічну деполаризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин дозозалежно знижує ЧСС. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати: пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН.** Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення СН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. **Протипоказання®.** Гіперутомлівість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд./хв. до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ < 90/50 мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатриальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада ІІІ ступеня. Комбінація з інгібіторами Р450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кеконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом. Вагітність, період годування груддю та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій®.** **Протипоказані комбінації:** сильні інгібітори СYP3A4, верапаміл та дилтіазем. **Нерекомендовані комбінації:** препарати, що подовжують інтервал QT, інгібітори СYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік. **Комбінації, які потребують застережень при застосуванні:** салуретики (тіазидні та петльові), інші інгібітори СYP3A4 помірної дії, стимулятори СYP3A4. **Особливості застосування®.** Особливі застереження. Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. Перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози слід проводити серію вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. Аритмії: івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь, якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН та порушеннями внутрішньосерцевої провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом. АВ-блокада ІІ ступеня: івабрадин не рекомендований. Низька ЧСС: не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв.; якщо під час терапії ЧСС у стані спокою знижується < 50 уд./хв. або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають. Комбінація з блокаторами кальцевих каналів, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем): протипоказано. Пацієнти з ХСН ІV класу за NYHA: застосовувати з обережністю. Інсулін: не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту. Візуальна функція: пацієнтам з пігментним ретинітом слід призначати івабрадин з обережністю. Запобіжні заходи при застосуванні. Артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю. Фібриляція передсердь – кардіоаритмії: проводити DC-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: слід контролювати АТ. Допоміжні речовини: до складу препарату входить лактоза. **Застосування у період вагітності або годування груддю®.** Протипоказано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами®.** Необхідно брати до уваги можливе тимчасове виникнення зорових феноменів. **Спосіб застосування та дози®.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Якщо у пацієнтів після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. У разі відсутності поліпшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити. **Лікування хронічної серцевої недостатності.** Рекомендована початкова доза івабрадину у пацієнтів віком до 75 років становить 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв. у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією. Для обох показань, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, дозу івабрадину необхідно знизити до наступної меншої (та застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози). **Передозування®.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Побічні реакції®.** Дуже часто: зорові феномени (фосфени). Часто: головний біль, розмитий зір, запаморочення, брадикардія, АВ-блокада І ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольований кров'яний тиск, ФП. Нечасто: еозинфілія, гіперурикемія, неперитомність, диплопія, порушення зору, вертиго, підвищене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіодема, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідко: еритема, сербiж, кропив'янка, нездужання. Дуже рідко: АВ-блокада ІІ та ІІІ ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Упаковка®.** По 14 таблеток у 1 блистері, по 2 або по 4 блистери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник®.** ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 50, rue Carnot, 92284 Сурен Седекс, Франція.

* Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, затверджену наказом МОЗ України № 432 від 15.07.2015 р. (P/n № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02).

Представництво Ле Лаборатуар Серв'є в Україні: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com
Імпортёр ТОВ «Серв'є Україна»: 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40.

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

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Методи

Дизайн та популяція дослідження

QUALIFY – міжнародне проспективне обсерваційне довготривале дослідження амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ, які отримували лікування в 547 центрах 36 країн Африки, Азії, Австралії, Європи, Середнього Сходу, а також Північної, Центральної та Південної Америки.

Учасники дослідження – дорослі амбулаторні пацієнти (>18 років) із хронічною СН, діагностованою за клінічним рішенням лікарів-дослідників, із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (за даними останньої ехокардіографії (ЕхоКГ), виконаної в межах ≤ 2 років), які були госпіталізовані з приводу погіршення СН протягом попередніх 1-15 міс. На початку дослідження збирали такі вихідні дані: демографічні характеристики, анамнез хвороби, серцево-судинні фактори ризику та спосіб життя, результати фізикального обстеження, наявні симптоми, доступні результати останніх досліджень, у тому числі електрокардіографії, ЕхоКГ і лабораторних аналізів, а також дані про поточне медикаментозне лікування. Докладна інформація про дизайн дослідження, вихідне оцінювання й менеджмент даних була опублікована попередньо [13]. У рамках дослідження оцінювали прихильність лікарів до призначення рекомендованих настановами препаратів при СНзНФВ [13].

Головними клінічними кінцевими точками, які реєстрували протягом 6 міс спостереження, були такі: смерть від будь-яких причин, серцево-судинна смерть, смерть від СН, госпіталізація з приводу СН, госпіталізація з приводу СН або смерть від СН, госпіталізація через серцево-судинні причини чи серцево-судинна смерть.

Події реєстрували за повідомленнями від дослідників без централізованого підтвердження. Від 10 до 15% центрів у кожній країні проходили аудит – безпосередній контроль якості проведення дослідження на місцях (загалом 1397 пацієнтів на першому та наступних візитах). Дані з первинної медичної документації порівнювали з тими, які вносили до реєстру. Результати аудиту були задовільними в більшості випадків. Якщо виникали проблеми з контролем якості, організовували очне обговорення з дослідниками й перехресні перевірки між первинними документами та внесеними даними.

Загальна оцінка прихильності до настанов

Загальна оцінка прихильності до виконання настанов у дослідженні QUALIFY ґрунтувалася на дотриманні лікарями останніх рекомендацій ЄТК із ведення хворих на СН, які діяли на момент започаткування реєстру [12]. Оцінка стосувалася п'яти класів препаратів, асоційованих з істотним зниженням частоти ускладнень і смертності, за даними великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), і рекомендованих ЄТК для зниження смертності та/або частоти госпіталізацій із приводу СН – ІАПФ, БРА (в разі непереносимості ІАПФ), ББ, АМР (у хворих із II-IV функціональним класом (ФК) за класифікацією NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркська асоціація серця) та івабрадину (в пацієнтів із синусовим ритмом, частотою серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 70 або 75 уд/хв, II-IV ФК за NYHA) [12]. Зважаючи на попередньо отримані дані про недостатнє дозування рекомендованих препаратів під час аналізу вихідних даних реєстру QUALIFY [13], дотримання цільових доз було включено в оцінку прихильності до настанов для аналізу 6-місячних результатів лікування.

Оцінка дотримання рекомендацій являла собою співвідношення реально призначеного лікування та лікування, яке теоретично було необхідно призначити. Оцінку теоретичного лікування обчислювали для кожного пацієнта: враховували показання й протипоказання згідно з настановами, а також застосування препаратів у дозах $\geq 50\%$ від рекомендованих. Кількість пацієнтів, яким препарати призначали в дозах $\geq 50\%$ від цільової, визначали за дозами, рекомендованими в настановах ЄТК [12], а для івабрадину оптимальним вважали режим терапії, який застосовували в дослідженні SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) [14].

Оцінку обчислювали для кожного пацієнта як суму балів, які присвоювали так: 0 балів – за непризначення за наявності показань; 0,5 бала – за використання доз $< 50\%$ від цільової (для АМР $< 100\%$, оскільки більшість пацієнтів отримували дози $\geq 50\%$ від цільових для АМР); 1 бал – за використання доз $\geq 50\%$ від цільової (100% цільової дози для АМР). Непризначення рекомендованих препаратів через специфічні протипоказання чи непереносимість оцінювали як дотримання рекомендацій. Оцінка варіювала від 0 (дуже погано) до 1 (досконало), тож визначали три рівні прихильності: суворе дотримання рекомендацій (висока прихильність, оцінка=1); нечітке/неповне дотримання рекомендацій (неповна

прихильність, оцінка від $>0,5$ до <1) і недотримання рекомендацій (низька прихильність, оцінка $\leq 0,5$).

Ще раз підкреслимо, що в цьому дослідженні термін «прихильність» стосується виключно готовності лікарів дотримуватися настанов із лікування СН, а не виконання пацієнтами лікарських призначень.

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації, зі схваленням відповідними етичними комітетами та/або регуляторними органами в усіх 36 країнах-учасниках. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь відповідно до національних і регіональних вимог. Дослідження QUALIFY зареєстроване в реєстрі клінічних досліджень ISRCTN під номером ISRCTN87465420.

Статистичний аналіз

Аналізували пацієнтів із наявною інформацією про клінічні події за 6-місячний період спостереження й відомими початковими оцінками прихильності лікарів до настанов. Початкові характеристики для трьох груп прихильності: суворої (оцінка=1), неповної (оцінка від $>0,5$ до <1) і недотримання рекомендацій (оцінка $\leq 0,5$) подані з використанням описової статистики в цифрах і відсотках для категоріальних змінних, а також як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення чи медіана для безперервних змінних. Початкові оцінки порівнювали між групами за допомогою аналізу відхилень (ANOVA) для кількісних змінних і тесту χ^2 -квадрат або точного критерію Фішера для якісних змінних.

Окремі та комбіновані клінічні кінцеві точки аналізували з урахуванням часу до першої події. Для аналізу даних використовували моделі пропорційної регресії ризиків Кокса з обчисленням відносних ризиків (ВР), відповідних 95% довірчих інтервалів (ДІ) та р-значень для кожної групи за дотриманням рекомендацій.

Одноваріантний аналіз виконували з використанням потенційних коваріат, таких як вік, стать, час до встановлення діагнозу СН, ішемічна хвороба серця, діабет, гіпертензія, астма / хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хронічна хвороба нирок, ЧСС та ФВ ЛШ. Суттєві коваріати обирали з порогом 1% в одноваріантному аналізі. Мультиваріантний аналіз виконували покроковим методом шляхом вибору суттєвих коваріат із порогом 5%.

Для статистичних аналізів використовували програмне забезпечення SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, США).

Результати

Загалом 7256 пацієнтів пройшли скринінг між вереснем 2013 та груднем 2014 року. Вихідні оцінки прихильності аналізували та доповідали для 7117 пацієнтів (вибірка даних у липні 2016 року). Дані спостереження були недоступні для 448 пацієнтів, тому результати доповідаються для решти 6669 пацієнтів.

Загальні вихідні оцінки прихильності лікарів до призначення рекомендованих препаратів (ІАПФ/БРА, ББ, АМР та івабрадину) розподілилися таким чином: суворе дотримання рекомендацій при лікуванні 23% пацієнтів, нечітке/неповне дотримання рекомендацій при лікуванні 55% пацієнтів і недотримання рекомендацій при лікуванні 22% пацієнтів (рис. 1). Дані щодо віку,

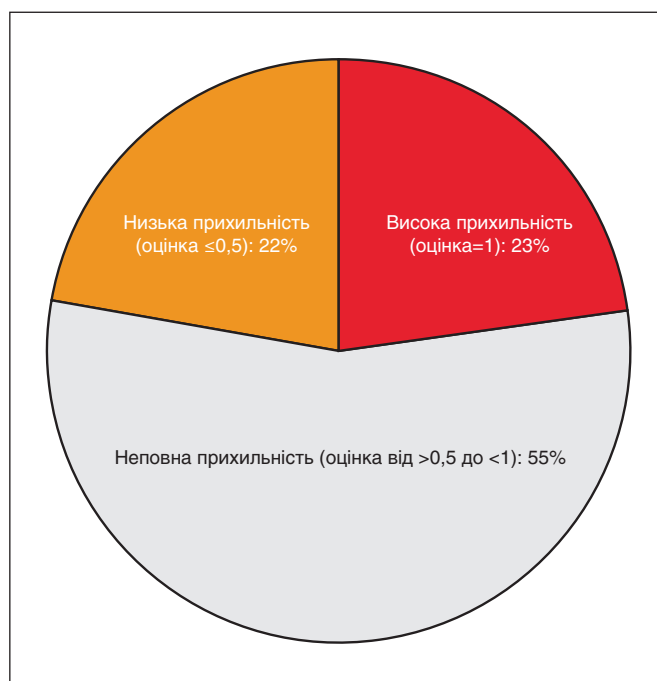


Рис. 1. Загальні оцінки прихильності лікарів до настанов на початку дослідження

статі, етнічної належності пацієнтів, коморбідних станів і симптомів на початку дослідження наведено в таблиці 1. Середній вік був зів'язаним у трьох групах прихильності, хоча в групі недотримання рекомендацій було дещо більше хворих ≥ 74 років (відмінність статистично недостовірна; $p=0,109$). Приблизно три чверті пацієнтів були чоловіками, з дещо більшою часткою жінок у групі недотримання рекомендацій порівняно з групами суворого та неповного дотримання рекомендацій ($p=0,008$). Достовірно більше пацієнтів із групи високої прихильності належали до європейської раси, ніж

Таблиця 1. Характеристики досліджуваної популяції

Прихильність лікарів до настанов	Висока (n=1543)	Неповна (n=3631)	Низька (n=1495)	p-значення
Демографічні характеристики				
Вік (років)	62,7±12,2	63,0±12,7	63,5±12,6	0,218
Пацієнти у віці ≥74 років	316 (20,5%)	803 (22,1%)	363 (24,3%)	0,109
Чоловіки	1152 (74,7%)	2731 (75,2%)	1063 (71,1%)	0,008
Етнічне походження				<0,001
Європейці	1069 (69,3%)	2145 (59,1%)	703 (47,0%)	
Азіати (включно з популяцією Середнього Сходу)	301 (19,5%)	1029 (28,4%)	612 (40,9%)	
Інші	158 (10,2%)	424 (11,7%)	163 (10,9%)	
Історія захворювань серця / коморбідність				
Тривалість СН (роки)	4,3±4,8	4,1±4,8	3,7±4,8	0,008
Дві та більше госпіталізацій із приводу СН (за останні 12 міс)	490 (31,8%)	1113 (30,7%)	496 (29,3%)	0,765
Час із моменту останньої виписки після стаціонарного лікування СН (міс)	6,3±2,9	6,2±2,8	6,4±2,9	0,092
Ішемічна хвороба серця	848 (55,3%)	1909 (52,9%)	757 (50,9%)	0,054
Фібриляція/тріпотіння передсердь	492 (31,9%)	1057 (29,2%)	374 (25,1%)	<0,001
Інфаркт міокарда	739 (48,2%)	1671 (46,3%)	634 (42,6%)	0,007
Черезшкірне коронарне втручання	406 (26,5%)	932 (25,8%)	361 (24,3%)	0,351
Шунтування коронарних артерій	255 (16,6%)	471 (13,1%)	193 (13,0%)	0,002
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	244 (18,2%)	660 (20,8%)	249 (19,3%)	0,102
Інсульт або ТІА	186 (12,1%)	383 (10,6%)	153 (10,3%)	0,192
Захворювання периферичних артерій	150 (9,8%)	349 (9,7%)	133 (8,9%)	0,666
Цукровий діабет	598 (38,9%)	1210 (33,5%)	451 (30,3%)	<0,001
Дисліпідемія	964 (62,8%)	2019 (56,0%)	714 (48,0%)	<0,001
Гіпертензія	1085 (71,0%)	2311 (64,2%)	865 (58,2%)	<0,001
Медичний анамнез				
Астма чи ХОЗЛ	272 (17,7%)	489 (13,5%)	170 (11,4%)	<0,001
Хронічна хвороба нирок	304 (19,8%)	663 (18,4%)	210 (14,1%)	<0,001
Депресія	115 (7,5%)	227 (6,3%)	70 (4,7%)	0,006
Рак	39 (2,5%)	110 (3,1%)	61 (4,1%)	0,043
Кількість коморбідностей				<0,001
≥2	783 (50,7%)	2083 (57,3%)	928 (62,1%)	
≥3	760 (49,3%)	1548 (42,6%)	567 (37,9%)	
Час включення після госпіталізації з приводу СН				0,341
<6 міс	808 (52,9%)	1963 (54,7%)	785 (52,9%)	
≥6 міс	720 (47,1%)	1626 (45,3%)	699 (47,1%)	
Клінічний статус / лабораторні дані				
Індекс маси тіла (кг/м²)	29,13±5,72	27,79±5,17	26,94±5,04	<0,001
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	128,9±20,3	125,5±20,0	125,4±20,4	<0,001
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	77,2±12,3	76,0±12,3	75,6±12,4	<0,001
ЧСС (уд/хв)	74,7±14,1	76,6±14,3	77,0±14,6	<0,001
ФК за NYHA				<0,001
I	244 (15,8%)	394 (10,9%)	189 (12,7%)	
II	669 (43,4%)	1684 (46,4%)	714 (47,8%)	
III	561 (36,4%)	1353 (37,3%)	491 (32,9%)	
IV	68 (4,4%)	195 (5,4%)	99 (6,6%)	
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	6,81±2,62	6,55±2,60	6,42±2,63	<0,001
Креатинін плазми крові (мкмоль/л)	111,21±66,18	109,39±59,96	106,29±70,46	0,132
Гемоглобін (г/л)	134,85±20,75	134,90±20,25	135,23±20,92	0,874
BNP (пмоль/л), медіана в амбулаторних пацієнтів	87,45	123,16	123,02	0,631
NT-proBNP (пмоль/л), медіана в амбулаторних пацієнтів	265,32	242,73	177,12	0,166
ФВ ЛШ	32,2 (6,8%)	31,6 (6,9%)	32,3 (7,6%)	0,004
Примітки. ТІА – транзиторна ішемічна атака; BNP – натрійуретичний пептид В-типу; N-terminal proBNP – N-термінальний попередник натрійуретичного пептиду В-типу.				

до азійської (включно з популяцією Середнього Сходу) ($p<0,001$). Достовірно більше пацієнтів із групи суворого дотримання рекомендацій мали фібриляцію/тріпотіння передсердь ($p<0,001$), шунти коронарних артерій ($p=0,002$), цукровий діабет ($p<0,001$), дисліпідемію ($p<0,001$) або гіпертензію ($p<0,001$). Окрім того, достовірно більшими були частки пацієнтів з історією астми чи ХОЗЛ ($p<0,001$), хронічної хвороби нирок ($p<0,001$). На противагу достовірно більше пацієнтів із групи недотримання рекомендацій мали історію раку порівняно з групою високої прихильності ($p=0,043$). Серед пацієнтів із групи високої прихильності 49,3% мали ≥ 3 коморбідні захворювання порівняно з 37,9% у групі низької прихильності ($p<0,001$). Індекс маси тіла та систолічний і діастолічний артеріальний тиск були значно вищими у пацієнтів

із групи високої прихильності порівняно з групами неповної та низької прихильності ($p<0,001$ для всіх параметрів).

Більша частка пацієнтів із групи високої прихильності належали до I ФК за NYHA ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами групи низької прихильності, тоді як дещо більше пацієнтів групи низької прихильності належали до IV ФК за NYHA порівняно з пацієнтами групи високої прихильності ($p<0,001$). Медіана ФВ ЛШ була зіставною в групах високої, неповної та низької прихильності лікарів до рекомендацій (32,2; 31,6 і 32,3% відповідно; $p=0,004$).

Прихильність відповідно до призначень на момент початку дослідження

У таблиці 2 наведено оцінки прихильності лікарів до призначення препаратів на момент

Таблиця 2. Фармакологічне лікування та використання пристроїв

Прихильність лікарів до настанов	Висока (n=1543)	Неповна (n=3631)	Низька (n=1495)	Загалом (n=6669)	p-значення
ІАПФ $\geq 50\%$ від ЦД*	1129 (73,2%) 1128 (>99,9%)	2484 (68,4%) 1747 (70,4%)	800 (53,5%) 319 (39,9%)	4413 (66,2%) 3194 (72,4%)	<0,001 <0,001
БРА $\geq 50\%$ від ЦД*	269 (17,4%) 267 (99,3%)	809 (22,3%) 326 (40,4%)	325 (21,7%) 75 (23,1%)	1403 (21%) 668 (47,7%)	<0,001 <0,001
ББ $\geq 50\%$ від ЦД*	1306 (84,6%) 1306 (100%)	3290 (90,6%) 1447 (44,0%)	1182 (79,1%) 266 (22,5%)	5778 (86,6%) 3019 (52,2%)	<0,001 <0,001
АМР 100% від ЦД*	1218 (78,9%) 1132 (92,9)	2797 (77,0%) 1923 (68,8%)	617 (41,3%) 198 (32,1%)	4632 (69,5%) 3253 (70,2)	<0,001 <0,001
Івабрадин $\geq 50\%$ від ЦД*	635 (43,6%) 595 (93,7%)	1105 (35,3%) 926 (83,8%)	156 (14,4%) 116 (74,4)	1896 (33,4%) 1637 (86,3%)	<0,001 <0,001
Дигоксин	383 (24,9%)	979 (27,0%)	369 (24,7%)	383 (24,9%)	0,116
Діуретик	1349 (87,4%)	3097 (85,3%)	1119 (74,8%)	1349 (87,4%)	<0,001
Нітрат	354 (23,0%)	832 (23,0%)	335 (22,4%)	354 (23,0%)	0,902
Антикоагулянт	545 (35,4%)	1156 (31,9%)	408 (27,3%)	545 (35,4%)	<0,001
Антитромбоцитарні засоби	989 (64,2%)	2412 (66,5%)	986 (66,0%)	989 (64,2%)	0,276
Аміодарон	196 (12,7%)	445 (12,3%)	180 (12,0%)	196 (12,7%)	0,839
ІКД	185 (12,1%)	344 (9,5%)	123 (8,3%)	185 (12,1%)	0,001
СРТ-В	43 (2,8%)	101 (2,8%)	23 (1,5%)	43 (2,8%)	0,024
СРТ-Д	110 (7,2%)	249 (6,9%)	85 (5,7%)	110 (7,2%)	0,209
Водій ритму без СРТ	93 (6,3%)	200 (5,7%)	95 (6,5%)	93 (6,3%)	0,517

Примітки. ЦД – цільова доза; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; СРТ-В – пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії з водієм ритму; СРТ-Д – пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії з дефібрилятором.
*Кількість пацієнтів, які приймали ЦД або $\geq 50\%$ від ЦД, визначали з урахуванням доз, рекомендованих в останніх настановах ЄТК, якщо такі дані були наявними [12]. Для івабрадину стандартною вважали дозу 7,5 мг 2 рази на добу відповідно до режиму терапії, який застосовували в дослідженні SHIFT [14].

початку дослідження. У групі з низькими оцінками прихильності значно меншій кількості пацієнтів призначили ІАПФ ($p<0,001$), ББ ($p<0,001$), АМР ($p<0,001$), івабрадин ($p<0,001$), діуретики ($p<0,001$), антикоагулянти ($p<0,001$) і статини ($p<0,001$). За винятком ББ, пацієнтам групи високої прихильності лікарі найчастіше призначали зазначені класи препаратів. ББ найчастіше призначали у групі неповної прихильності.

Також відзначено тенденцію до більш частого використання пристроїв у пацієнтів групи високої прихильності: достовірно більше пацієнтів цієї групи мали імплантовані кардіовертери-дефібрилятори ($p=0,001$).

Клінічні кінцеві точки через 6 міс

Високі оцінки прихильності на початку дослідження стабільно асоціювалися з кращими клінічними результатами на 6-му місяці спостереження, ніж у пацієнтів, які належали до груп неповної чи низької прихильності лікарів до рекомендацій (табл. 3 і рис. 2). Мультиваріантний аналіз показав, що низька оцінка прихильності асоціювалася з достовірно вищою смертністю від усіх причин порівняно з групою високої прихильності (ВР 2,21; 95% ДІ 1,42-3,44; $p=0,001$). Низька оцінка прихильності також асоціювалася з достовірно вищою серцево-судинною смертністю (ВР 2,27; 95% ДІ 1,36-3,77; $p=0,003$), смертністю від СН (ВР 2,26; 95% ДІ 1,21-4,2;

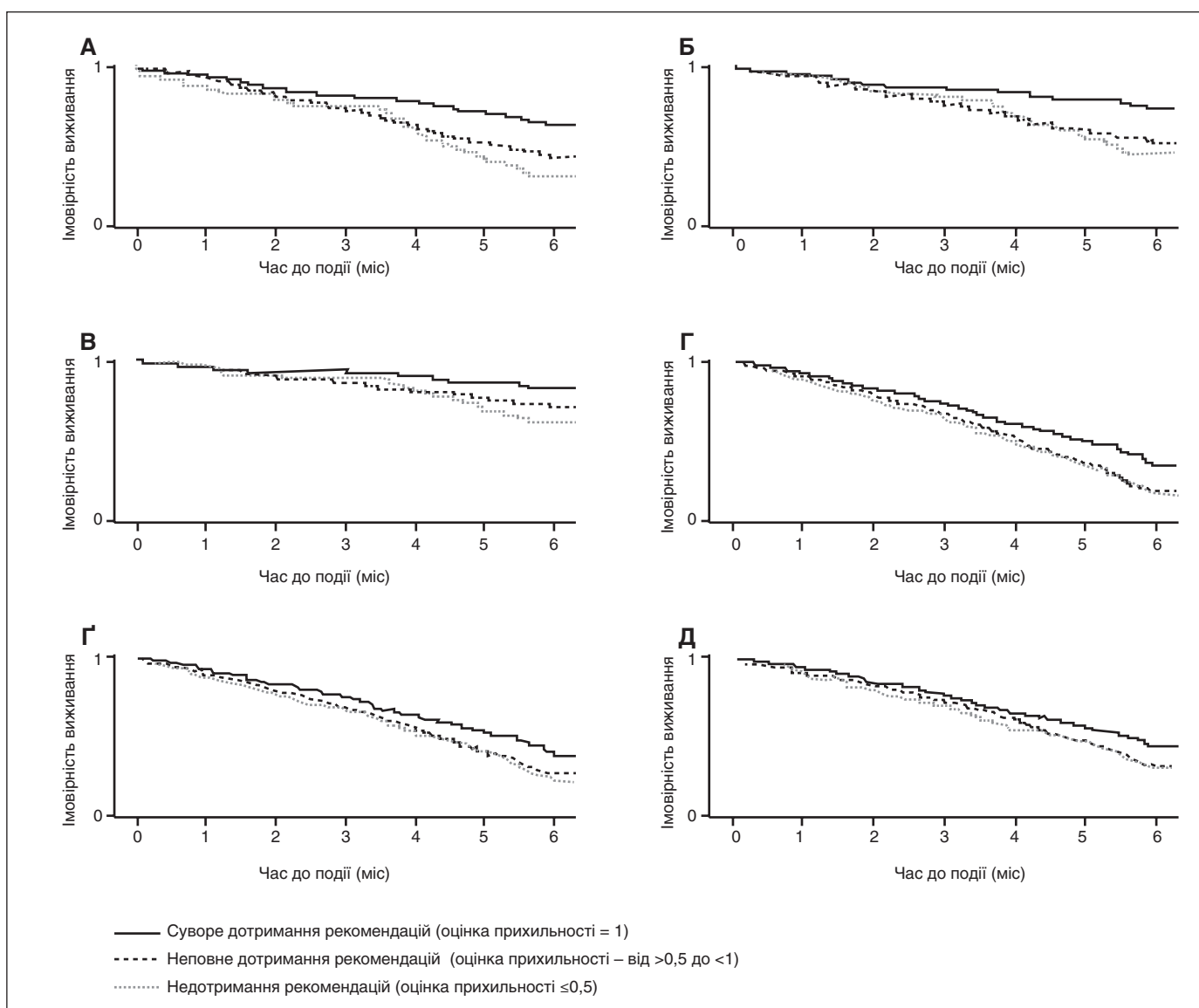


Рис. 2. Криві свободи від подій залежно від прихильності лікарів до настанов для таких клінічних кінцевих точок: загальна смертність (А); серцево-судинна смертність (Б); смертність від СН (В); серцево-судинна госпіталізація або серцево-судинна смерть (Г); госпіталізація з приводу СН або смерть від СН (Г); госпіталізація з приводу СН (Д)

Таблиця 3. Взаємозв'язок між оцінкою прихильності та клінічними подіями за 6 міс

Вихідна оцінка прихильності лікарів до настанов	Одноваріантний аналіз		Мультиваріантний аналіз	
	ВР (95% ДІ)	р, груповий ефект	ВР (95% ДІ)	р, груповий ефект
Госпіталізація з приводу СН або смерть від СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,26 (1,05; 1,52) 1,34 (1,07; 1,67)	0,0170	1,22 (1,01; 1,47) 1,36 (1,08; 1,71)	0,024
Госпіталізація з приводу СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,23 (1,02; 1,49) 1,29 (1,02; 1,63)	0,0574	1,19 (0,98; 1,45) 1,32 (1,04; 1,68)	0,069
Смерть від СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,89 (1,11; 3,22) 2,31 (1,27; 4,20)	0,0199	1,84 (1,07; 3,18) 2,26 (1,21; 4,20)	0,032
Серцево-судинна смерть Неповна проти високої Низька проти високої	1,85 (1,23; 2,81) 2,08 (1,29; 3,34)	0,0056	2,06 (1,32; 3,20) 2,27 (1,37; 3,77)	0,003
Смерть від усіх причин Неповна проти високої Низька проти високої	1,64 (1,14; 2,34) 1,96 (1,30; 2,97)	0,0048	1,85 (1,26; 2,72) 2,21 (1,42; 3,44)	0,001
Госпіталізація з приводу серцево-судинних причин або серцево-судинна смерть Неповна проти високої Низька проти високої	1,30 (1,09; 1,55) 1,32 (1,06; 1,64)	0,0094	1,27 (1,06; 1,53) 1,35 (1,08; 1,69)	0,013

р=0,032), частотою комбінованої кінцевої точки «госпіталізація з приводу СН або смерть від СН» (ВР 1,26; 95% ДІ 1,08-1,71; р=0,024) та комбінованої кінцевої точки «госпіталізація через серцево-судинні причини або серцево-судинна смерть» (ВР 1,35; 95% ДІ 1,08-1,69; р=0,013). Крім того, спостерігали виразну тенденцію більшої частоти госпіталізацій із приводу СН у пацієнтів групи низької прихильності (ВР 1,32; 95% ДІ 1,04-1,68).

Обговорення

Цей аналіз показав, що: 1) прихильність лікарів до призначення п'яти класів препаратів, рекомендованих ЄТК для лікування СНзНФВ на момент початку дослідження [12], була задовільною; 2) включення критерію оптимального дозування препаратів в оцінку прихильності істотно знизило частку пацієнтів, при лікуванні яких прихильність лікарів була розцінена як висока — до 23%; 3) суворе дотримання настанов ЄТК стосовно призначення ІАПФ, БРА, ББ, АМР та івабрадину в дозах $\geq 50\%$ від рекомендованих асоціювалося з кращими клінічними результатами протягом 6 міс спостереження.

Прихильність до настанов і клінічні результати: докази з обсерваційних досліджень

Як показав початковий аналіз, а також деякі обсерваційні дослідження, включно з даними Національного аудиту СН Великої Британії, прихильність до настанов із лікування СН стосовно використання відповідних класів препаратів істотно покращилася за останню декаду: із близько чверті призначень у 2008 році [6] до приблизно двох третин у 2016 році [7, 13]. Проте попередній аналіз продемонстрував, що просте обчислення відсотка пролікованих тими чи іншими засобами пацієнтів не повною мірою відображає якість наданої медичної допомоги при СН і що недостатнє дозування рекомендованих препаратів є неабиякою проблемою. Відповідно до результатів згаданого аналізу частка пацієнтів, які приймали цільову дозу або $\geq 50\%$ від цільової дози, була незначною для більшості препаратів (28 і 63% для ІАПФ; 7 і 39% для БРА; 15 і 52% для ББ; 71 і 99% для АМР; 27 і 86% для івабрадину) [13]. Дані з Реєстру тривалого спостереження пацієнтів із СН ЄТК (ESC Heart Failure Long-Term Registry), про які доповідали 2013 року, продемонстрували схожі тенденції: менш ніж 1/3 пацієнтів

приймали рекомендовані настановами цільові дози препаратів (29% – ІАПФ; 24% – БРА; 17% – ББ; 30% – АМР) [9].

Нещодавнє європейське дослідження (BIOSTAT-CHF), проведене в 11 країнах за участю 2500 пацієнтів, показало, що лише в незначній частки пацієнтів були досягнуті цільові дози ІАПФ та ББ, рекомендовані в настановах ЄТК [15].

У деяких обсерваційних дослідженнях вивчали зв'язок між прихильністю до призначення рекомендованих препаратів і клінічними результатами при лікуванні СН [8, 16], проте оптимальне дозування не завжди використовували як маркер високої прихильності [15].

Австрійський реєстр СН показав, що покращення прихильності до настанов і збільшення доз до рівня оптимальних асоціювалося зі зниженням смертності при тривалому спостереженні амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ протягом року після реєстрації [17]. Схожим чином реєстр BIOSTAT-CHF виявив, що пацієнти, які отримували >50% від рекомендованих доз ІАПФ і ББ, мали кращі результати порівняно з тими, хто приймав менші дози [15].

Отже, обсерваційні дослідження довели, що дозування рекомендованих ліків має важливе значення.

Дозування та клінічні результати: докази, отримані в клінічних дослідженнях

У низці РКД вивчали взаємозв'язок між дозуванням і клінічними подіями. Хоча дослідження ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) і не виявило достовірної різниці загальної та серцево-судинної смертності між групами пацієнтів, які приймали різні дози лізиноприлу, проте показало, що в групі вищого дозування меншим був відносний ризик настання комбінованої кінцевої точки «загальна смертність плюс госпіталізація з будь-якої причини», а також госпіталізацій із приводу СН [10]. Однак вищі дози лізиноприлу частіше викликали побічні ефекти, такі як гіпотензія, запаморочення та погіршення функції нирок. У багатоцентровому дослідженні карведилолу при СН (МОСНА) вивчали ефекти трьох доз препарату в пацієнтів із СН [18]. Хоча дизайн дослідження не передбачав оцінку впливу карведилолу на виживання, проте найнижча 6-місячна смертність відзначалася в групі найвищої дози. Нарешті, дослідження з вивчення впливу БРА лозартану на кінцеві точки СН (HEAAL) показало, що висока доза цього препарату

порівняно з низькою може зменшувати смертність і потребу в повторних госпіталізаціях пацієнтів із СН, що підтримує важливість титрування на збільшення дози БРА для отримання клінічної користі [11].

Наразі доступні результати апостеріорних аналізів інших великих досліджень СН, у яких оцінювали вплив дози на зменшення смертності. У рандомізованому інтервенційному дослідженні метопрололу CR/XL при застійній СН (MERIT-HF) зниження ризику було схожим у підгрупах високо- та низькодозової терапії. Це принаймні частково могло бути результатом однакової блокади бета-адренорецепторів, про яку можна було судити за відповіддю серцевого ритму [19]. Ці результати підтримують ідею про індивідуалізований режим титрування, яке слід проводити, орієнтуючись на переносимість і відповідь серцевого ритму. Схожі результати отримані у вторинному аналізі дослідження бісопрололу при СН (CIBIS II). Відзначалися достовірні й подібні відносні зменшення смертності у групах низької, середньої й високої добової дози бісопрололу порівняно з відповідними рандомізованими групами плацебо [20].

Незважаючи на обмеження, притаманні апостеріорним аналізам, ці результати разом із результатами вищезгаданих рандомізованих досліджень вказують на те, що досягнення високих доз рекомендованих препаратів позитивно позначається на клінічних результатах.

Рівень прихильності: багатофакторна ситуація

Різноманітні фактори, як медичного (з боку пацієнтів та лікарів), так і економічного характеру, відіграють неабияку роль у формуванні рівня прихильності. З боку пацієнтів на рівень прихильності можуть впливати погана переносимість рекомендованих ліків і низький комплаєнс. У нашому дослідженні погана прихильність лікарів до призначення терапії за настановами частіше спостерігалася під час лікування пацієнтів старшого віку, з найтяжчою СН (IV ФК за NYHA), а також хворих на рак. Тобто лікарі могли вважати таких пацієнтів надто вразливими й тому застосовували менш інтенсивну терапію. Реєстр BIOSTAT-CHF виявив, що серед пацієнтів, у яких не досягалися рекомендовані дози через тяжкість симптомів, побічні ефекти та несерцеві захворювання, був найвищим рівень смертності [15]. Проте в популяції QUALIFY було виявлено, що більше пацієнтів мали коморбідні стани в групі високої прихильності порівняно з групами неповної та низької прихильності лікарів до настанов. Цей результат

виявився несподіваним та несумісним з уявленням про те, що мультиморбідність зумовлює поліпрагмазію і, як наслідок, негативно впливає на дотримання лікарями настанов. Однак дослідження показали, що взаємозв'язок між кількістю коморбідних захворювань і прихильністю непостійний через суперечність результатів. За деякими даними, більша коморбідність асоціюється з нижчим рівнем прихильності [21], тоді як інші дослідження продемонстрували відсутність впливу коморбідності на прихильність [22, 23]. Аналізуючи умови формування прихильності, можна зауважити, що це доволі складний феномен. Пацієнт із низькою прихильністю до лікування також не схильний до здорового способу життя і є носієм фенотипу, який зумовлює високий ризик передчасної смерті. За даними деяких РКД і метааналізу, пацієнти, що не прихильні до прийому плацебо, мали приблизно на 40% вищу ймовірність померти, ніж пацієнти, прихильні до плацебо [24, 2].

Крім того, не можна виключати, що деякі пацієнти ще перебували у фазі титрування препаратів, оскільки мінімальне часове вікно при включенні в наш реєстр становило 1 міс після госпіталізації з приводу СН. Дані довгострокового реєстру ESC-HF показують, що приблизно в 1/3 пацієнтів, які не досягнули цільових доз, титрування ще тривало, хоча стосовно ще 1/3 хворих причини непризначення цільових доз не повідомлялися [9]. Однак не було знайдено жодних суттєвих відмінностей між оцінками прихильності й дозами в пацієнтів, які були включені в наш реєстр менш ніж через 6 міс після попередньої госпіталізації з приводу СН, і в тих, які були включені через 6 міс або пізніше. Нарешті, хоча досягнуті дози надають важливу інформацію про якість допомоги, самостійне значення цієї інформації недостатнє, оскільки різниця в дозуванні може бути зумовлена тим, що деякі пацієнти краще переносять високі дози завдяки вищому кардіальному резерву. Індекс маси тіла також міг відігравати певну роль: наприклад, він був нижчим в азійській популяції нашого реєстру порівняно з іншими групами пацієнтів (дані не показані).

Обізнаність лікарів — іще один важливий фактор. З'ясувалося, що поширення настанов під час комунікативних кампаній покращує рівень призначень рекомендованих препаратів [26]. Встановлено, що під час лікування пацієнтів похилого віку з виразною СН лікарі схильні відмовлятися

від призначення хворобомодифікувальних засобів, натомість фокусують увагу на полегшенні симптомів [27].

Прихильність до клінічних настанов також значною мірою залежить від доступності ліків і платоспроможності, які, у свою чергу, визначаються національним економічним статусом. Загальна організація систем охорони здоров'я й запровадження схем реімбурсації, а також стимулів або зобов'язань дотримуватися настанов, відіграють важливу роль [28, 29]. Без сумнівів, ці фактори впливають на будь-яку оцінку прихильності, особливо якщо йдеться про застосування вартісних процедур, таких як імплантація кардіовертера-дефібрилятора чи кардіоресинхронізаційна терапія, користь яких чітко продемонстровано в рандомізованих дослідженнях. Загалом використання цих втручань було незначним у дослідженні, особливо у країнах із низькими доходами.

Обмеження

Популяція дослідження була відносно молодою, тому не обов'язково відображала загальний профіль СН у літніх пацієнтів.

Як притаманно всім обсерваційним дослідженням, існувала можливість неврахованих впливів на результат, що призводило до переоцінки чи недооцінки ефектів лікування. Зокрема, відомо, що прихильність пацієнтів до виконання лікарських призначень сама по собі впливає на результат, як це продемонстрували дослідження, в яких оцінювали прихильність до прийому плацебо [30]. Хоча реєстр проводився на п'яти континентах, недостатньо представленими були деякі географічні регіони, зокрема Африка, Південна Америка та США, а також деякі великі європейські країни, такі як Велика Британія та Італія. Через те що національні координатори на добровільних засадах обирали центри для участі в реєстрі, не можна виключати упередженості під час цього вибору. Центри отримували рекомендації включати пацієнтів послідовно, але контролювати цю процедуру не було змоги.

Слід зазначити, що в цьому дослідженні могла бути недооціненою роль економічних факторів у країнах із низьким доходом на душу населення. Імовірно, це пояснює низький рівень використання апаратних методів, таких як імплантовані дефібрилятори та пристрої серцевої ресинхронізаційної терапії, користь яких була продемонстрована в ході клінічних досліджень.

Дослідники переважно були кардіологами, тому результати дослідження не обов'язково відображають прихильність до настанов і правильного дозування серед лікарів загальної практики та інтерністів.

Було використано оцінки прихильності лікарів до рекомендацій (висока, неповна й низька), які стосувалися призначення та дозування п'яти основних класів препаратів, рекомендованих при СНзНФВ на момент початку реєстру QUALIFY. Отже, вони ґрунтувалися на рекомендаціях ЄТК із лікування СН, які були опубліковані у 2012 році [12], тому до оцінки не потрапило призначення інгібітора рецепторів ангіотензину та неперилізину.

Хоча дозування і враховували в оцінці прихильності, проте цей аналіз реєстру QUALIFY не включав інформацію про причини недостатнього дозування, такі як непереносимість.

Дані про клінічні кінцеві точки повідомляли дослідники. Перед тим їх інструктували, як правильно реєструвати події, проте не можна виключати, що могли існувати деякі розбіжності під час складання звітів.

Висновок

Цей аналіз демонструє, що суворе дотримання сучасних рекомендацій із фармакотерапії, яка визначалася призначенням ІАПФ/БРА, ББ, АМР та івабрадину в дозах щонайменше 50% від рекомендованих, асоціюється з покращенням середньострокових клінічних результатів. Отримані результати актуалізують важливість якнайповнішого впровадження настанов у реальну клінічну практику й свідчать про те, що до індикаторів якості надання медичної допомоги при СН у лікарнях або системах охорони здоров'я слід включати загальну прихильність до призначення ВСІХ препаратів і застосування адекватних доз. Також вони підтверджують доцільність глобальних освітніх ініціатив і програм менеджменту захворювання на підтримку практичної імплементації терапії, рекомендованої настановами, в доказово обґрунтованих цільових дозах. Без сумніву, необхідно продовжувати дослідження для детального вивчення причин відмови лікарів чітко виконувати рекомендації та настанови стосовно дозування препаратів при СН, а також потенційної ролі факторів, пов'язаних із лікарями та пацієнтами, зокрема недостатньої обізнаності чи непереносимості.

Література

1. Tavazzi L., Senni M., Metra M., Gorini M., Cacciatore G., Chinaglia A., Di Lenarda A., Mortara A., Oliva F., Maggioni A.P.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 473-481.
2. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Crespo Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A.A., Wendelboe Nielsen O., Zannad F., Tavazzi L.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 808-817.
3. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C.S., Sato N., Shah A.N., Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133.
4. Filippatos G., Khan S.S., Ambrosy A.P., Cleland J.G., Collins S.P., Lam C.S., Angermann C.E., Ertl G., Dahlstrom U., Hu D., Dickstein K., Perrone S.V., Ghdanfar M., Bermann G., Noe A., Schweizer A., Maier T., Gheorghiade M. International Registry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 527-533.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 891-975.
6. Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M., Curtis A.B., Stough W.G., Gheorghiade M., Heywood J.T., McBride M.L., Mehra M.R., O'Connor C.M., Reynolds D., Walsh M.N. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1: 98-106.
7. British Society for Heart Failure. National Heart Failure Audit, April 2014-March 2015. https://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/heartfailurepublication14_15 (17 February 2017).
8. Komajda M., Lapuerta P., Hermans N., Gonzalez-Juanatey J.R., van Veldhuisen D.J., Erdmann E., Tavazzi L., Poole-Wilson P., Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1653-1659.
9. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U., Filippatos G., Ponikowski P., Zannad F., Amir O., Chioncel O., Leiro M.C., Drozd J., Erglis A., Fazlibegovic E., Fonseca C., Fruhwald F., Gatzov P., Goncalvesova E., Hassanein M., Hradec J., Kavolunieniene A., Lainscak M., Logeart D., Merkely B., Metra M., Persson H., Seferovic P., Temizhan A., Tousoulis D., Tavazzi L.; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1173-1184.
10. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., Cleland J.G., Horowitz J.D., Massie B.M., Ryden L., Thygesen K., Uretsky B.F. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999; 100: 2312-2318.
11. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K., Drexler H., Komajda M., Martinez F.A., Riegger G.A., Malbecq W., Smith R.D., Guipha S., Poole-Wilson P.A.; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009; 374: 1840-1848.
12. 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., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska 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. J. Heart Fail.* 2012; 14: 803-869.
13. Komajda M., Anker S.D., Cowie M.R., Filippatos G.S., Mengelle B., Ponikowski P., Tavazzi L.; QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 514-522.
 14. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875-885.
 15. Ouwerkerk W., Voors A.A., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., van der Harst P., Hillege H.L., Lang C.C., Ter Maaten J.M., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zannad F., Metra M., Zwinderman A.H. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur. Heart J.* 2017 Mar 11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>.
 16. Yoo B.S., Oh J., Hong B.K., Shin D.H., Bae J.H., Yang D.H., Shim W.J., Kim H.S., Kim S.H., Choi J.O., Chun W.J., Go C.W., Kang H.J., Baek S.H., Cho J.H., Hong S.K., Shin J.H., Oh S.K., Pyun W.B., Kwan J., Hong Y.J., Jeong J.O., Kang S.M., Choi D.J. SUGAR Study. SURvey of Guideline Adherence for Treatment of Systolic Heart Failure in Real World (SUGAR): a multi-center, retrospective, observational study. *PLoS One*, 2014; 9: e86596.
 17. Poelzl G., Altenberger J., Pacher R., Ebner C.H., Wieser M., Winter A., Fruhwald F., Dornaus C., Ehmsen U., Reiter S., Steinacher R., Huelsmann M., Eder V., Boehmer A., Pilgersdorfer L., Ablasser K., Keroe D., Groebner H., Auer J., Jakl G., Hallas A., Ess M., Ulmer H. Austrian Working Group on Heart Failure. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175: 83-89.
 18. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hersherberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *MOCHA Investigators. Circulation*, 1996; 94: 2807-2816.
 19. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F., Fagerberg B., Goldstein S., Kjekshus J., Wedel H. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 491-498.
 20. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Lechat P., Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 552-559.
 21. Granger B.B., Ekman I., Granger C.B., Ostergren J., Olofsson B., Michelson E., McMurray J.J., Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 1092-1098.
 22. Epstein M., Reaven N.L., Funk S.E., McGaughey K.J., Oestreicher N., Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am. J. Manag. Care* 2015; 21 (11 Suppl): S212-S220.
 23. Mathes T., Jaschinski T., Pieper D. Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. *Arch. Public Health* 2014; 72: 37.
 24. Yue Z., Cal C., Ai-Fang Y., Feng-Min T., Li C., Bin W. The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2014; 103: 229-235.
 25. Granger B.B., Swedberg K., Ekman I., Granger C.B., Olofsson B., McMurray J.J., Yusuf S., Michelson E.L., Pfeffer M.A. CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, 2005; 366: 2005-2011.
 26. De Groote P., Isnard R., Clerson P., Jondeau G., Galinier M., Assayag P., Demil N., Ducardonnet A., Thebaut J.F., Komajda M. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco-Programme. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 85-91.
 27. Komajda M., Hanon O., Hochadel M., Lopez-Sendon J.L., Follath F., Ponikowski P., Harjola V.P., Drexler H., Dickstein K., Tavazzi L., Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 478-486.
 28. Peterson P.N., Chan P.S., Spertus J.A., Tang F., Jones P.G., Ezekowitz J.A., Allen L.A., Masoudi F.A., Maddox T.M. Practice-level variation in use of recommended medications among outpatients with heart failure: insights from the NCDR PINNACLE program. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 1132-1138.
 29. Maggioni A.P., Van Gool K., Biondi N., Urso R., Klazinga N., Ferrari R., Maniadakis N., Tavazzi L. Appropriateness of prescriptions of recommended treatments in Organisation for Economic Co-operation and Development Health Systems: findings based on the Long-Term Registry of the European Society of Cardiology on Heart Failure. *Value Health*, 2015; 18: 1098-1104.
 30. Tavazzi L., Borer J.S., Tavazzi G. Use and misuse of observational research: the case of remote monitoring in heart failure. *Cardiology*, 2016; 137: 14-19.

Підготував Дмитро Молчанов ■

Клинические перспективы эндотелиальной протекции в лечении коронарогенной сердечной недостаточности

В.Ю. Жаринова

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

Введение

Коронарогенная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца стабильно доминирует в структуре причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достижения фармакологии последних десятилетий и активное внедрение инвазивной реваскуляризации миокарда способствовали улучшению выживаемости при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС). Однако у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в значительном проценте случаев начинается патологическое ремоделирование желудочков, приводящее к прогрессирующему снижению сократительной функции и развитию ХСН. Частота развития осложнений и смертность при данном синдроме остаются высокими: в течение 5 лет с момента установления диагноза умирает до 75% больных, а каждый второй пациент ежегодно возвращается в стационар с декомпенсацией кровообращения [1, 2].

Совершенствование свойств лекарственных средств, используемых в терапии ИБС и коронарогенной ХСН, практически не приводит к дальнейшему снижению смертности и частоты регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Применение нейrogормональных ингибиторов — бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов — является современным стандартом фармакотерапии ИБС и ХСН [3]. Однако неизбежное исчерпание терапевтических ресурсов нейrogуморальной разгрузки сердца, приближающееся с каждым эпизодом декомпенсации ХСН, заставляет искать дополнительные средства терапии.

Альтернативным направлением в лечении ИБС и профилактике ХСН, развивающимся с 1980-х годов, является цитопротекция. В ее основе лежит применение гемодинамически нейтральных препаратов, которые считаются энергетическими субстратами или обладают свойствами регуляции реакций образования и депонирования макроэргических соединений в кардиомиоцитах. Принцип цитопротекции — повышение устойчивости кардиомиоцитов к ишемии, восстановление функциональной активности гибернированного (оглушенного), но жизнеспособного миокарда [4].

И наконец, третье направление исследований и практики, которое обозначилось на рубеже столетий, — это метаболическая поддержка функций сосудистого эндотелия. На сегодняшний день известно, что эффекты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) реализуются на почве дисфункции эндотелия, окислительного стресса и системной воспалительной реакции. Термин «эндотелиальная дисфункция» прочно закрепился в медицинском и исследовательском лексиконе. Дисфункция эндотелия, при которой нарушается выработка универсального фактора релаксации сосудов — NO (оксида азота) или ответ на действие этой молекулы, влечет за собой ограничение возможностей регуляции кровотока в различных сосудистых бассейнах — коронарном, мозговом и других, а также ассоциируется с системным воспалительным ответом, протромботическим состоянием, прогрессированием атеросклероза и ИБС [5]. Найти ключ к пониманию первичных механизмов эндотелиальной дисфункции — значит найти способ сохранить молодость сосудов, предотвратить развитие атеросклероза, ИБС, сердечно-сосудистых

ТИВОРТИН®

Незаменимый
донатор оксида азота



У Вас **нет**
времени
болеть



www.tivortin.com

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

www.uf.ua

катастроф и ХСН. Поэтому в экспериментах и клинике активно изучаются молекулы, обладающие свойствами донаторов NO, ферментных кофакторов, антиоксидантов. Одна из таких молекул, прошедшая путь от экспериментов к клиническому применению, — L-аргинин.

Биологические эффекты L-аргинина

Условно незаменимая аминокислота L-аргинин является субстратом для эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и прекурсором для синтеза NO. Кроме того, в условиях окислительного стресса и L-, и D-формы аргинина способны взаимодействовать с пероксидом водорода (H_2O_2) и супероксидными анионами, образуя NO неферментативным путем, независимым от eNOS [6].

Эффекты L-аргинина в отношении сердечно-сосудистой системы в основном опосредованы продукцией NO. Продуцируемый эндотелиоцитами NO активирует цГМФ-синтазу гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вызывая их релаксацию [7]. Кроме того, он улучшает микроциркуляцию за счет стимуляции ангиогенеза и пролиферации клеток эндотелия, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, экспрессию молекул адгезии и высвобождение мощного вазоконстриктора эндотелина-1 [8].

L-аргинин обладает рядом NO-независимых свойств, таких как способность регулировать pH крови и внутри клетки, вызывать деполяризацию мембран эндотелиоцитов, обезвреживать реактивные радикалы кислорода, предотвращая перекисное повреждение липидных мембран. В высоких концентрациях L-аргинин регулирует связывание макромолекул с поверхностью эритроцитов, снижая вязкость крови [9].

Согласно данным ряда экспериментальных исследований L-аргинин стимулирует высвобождение инсулина, глюкагона, пролактина и гормона роста, влияя таким образом на метаболизм глюкозы, белков, липидов и других молекул, вовлеченных в патогенез атеросклероза [10]. L-аргинин обладает свойством ингибитора АПФ, что имеет значение в регуляции артериального давления (АД). И наконец, эта аминокислота оказывает влияние на процессы тромбообразования и фибринолиза посредством снижения образования тромбосана B_2 , ингибирования тромбоцитарно-фибринового комплекса, усиления продукции плазмина и деградации фибрина [11].

Таким образом, L-аргинин выполняет многочисленные функции в сердечно-сосудистой системе как субстрат образования универсального вазодилатора

NO, антигипертензивный, антиоксидантный агент, регулятор вязкости крови и системы коагуляции. Доклинические исследования демонстрируют, что перечисленные эффекты L-аргинина находят точки приложения в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, включая атеросклероз, гипертензию, ИБС и ХСН [12].

L-аргинин и сердечная недостаточность: патофизиологические предпосылки

ХСН сопровождается системной вазоконстрикцией, ростом сосудистого сопротивления и недостаточной периферической вазодилатацией [13]. Эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса периферических сосудов. Нарушение эндотелий-зависимого механизма вазодилатации, определяемое манжеточной пробой с потокзависимой вазодилатацией (ПЗВД) периферических артерий, коррелирует с тяжестью СН и ее функциональным классом (ФК) [14], а также ассоциируется с худшей выживаемостью больных. В немецком исследовании в ходе наблюдения за пациентами со стабильным течением ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) показано драматическое и достоверное различие пятилетней выживаемости пациентов с показателями ПЗВД выше и ниже медианы: 65 и 20% соответственно с учетом поправок на возраст, ФК и величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ [15].

Следуя обратной логике, исследователи пришли к тому, что усиление синтеза NO под влиянием экзогенно вводимого субстрата этой реакции, то есть аминокислоты L-аргинина, может оказывать положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему. По-видимому, в реализации данных эффектов играют роль и другие, NO-независимые свойства L-аргинина, о которых упоминалось выше. В целом эффекты L-аргинина, которые могут быть полезными в терапии ХСН, следующие [11]:

- улучшение эндотелийзависимой вазодилатации;
- ингибирование АПФ;
- снижение концентрации в плазме крови эндотелина-1;
- противодействие окислительному стрессу;
- ингибирование апоптоза;
- снижение системного сосудистого сопротивления;
- отрицательный хронотропный эффект;
- увеличение ударного объема ЛЖ;
- улучшение функции почек.

Перечисленные эффекты подтверждены экспериментальными и клиническими исследованиями.

Клинические исследования перорального экзогенного L-аргинина при ИБС и коронарогенной ХСН

В конце 1990-х годов появились публикации, в которых описывался антиангинальный эффект пероральных препаратов L-аргинина и его свойство улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов со стабильной стенокардией. Длительный прием высоких доз L-аргинина сопровождался уменьшением адгезии моноцитов к поверхности эндотелия [16], снижением плазменной концентрации молекул адгезии, эндотелина-1 и провоспалительных цитокинов [17, 18].

В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I-II ФК по NYHA показано существенное улучшение эндотелиальной функции (прирост ПЗВД с $5,0 \pm 2,9$ до $7,8 \pm 4,1\%$), увеличение толерантности к физическим нагрузкам и снижение агрегации тромбоцитов на фоне приема 15 г/сут L-аргинина в течение 10 дней [19].

В отечественном исследовании изучались эффекты раствора L-аргинина аспартата для перорального применения (Тивортин аспартат) у 38 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по NYHA. Препарат применяли по 15 мл (1,71 г) 2 р/сут в течение 2 мес в дополнение к традиционной терапии. На фоне лечения наблюдали достоверный прирост ПЗВД, времени до начала развития электрокардиографических признаков ишемии и/или начала ангинозной боли при проведении проб с дозированной физической нагрузкой, достоверное увеличение на 34% суммарной выполняемой работы, а также снижение потребности в приеме нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии [20].

Эффективность и безопасность орального L-аргинина у пациентов с острым ИМ (ОИМ) изучали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARAMI [21]. 792 пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST в течение 24 ч после начала симптомов рандомизировали к пероральному приему L-аргинина (3,0 г 3 р/сут) в течение 30 дней или плацебо дополнительно к стандартной терапии. Комбинированная конечная точка (30-дневная сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, шок, отек легких, реанимация или возвратная ишемия миокарда) наступила у 24% пациентов группы L-аргинина и у 27% пациентов группы плацебо (отношение шансов 0,63; 95% доверительный интервал 0,39-1,02; $p=0,06$). Различия в пользу L-аргинина почти достигли уровня статистической достоверности.

Достоверными оказались различия в подгруппе 226 пациентов с гиперлипидемией (19 против 31 события конечной точки; $p<0,05$). Серьезных побочных эффектов в группе L-аргинина не зафиксировано. Это исследование впервые продемонстрировало безопасность применения L-аргинина с первых суток ОИМ и недовольную, однако отчетливую тенденцию к снижению частоты неблагоприятных исходов на фоне эндотелиопротекторной терапии.

У пациентов с ХСН при пероральном приеме L-аргинина в дозах 5-13 г/сут в течение 6 нед отмечалось достоверное снижение концентрации эндотелина-1 в плазме крови, улучшение ПЗВД, общего функционального статуса по результатам теста с 6-минутной ходьбой (прирост дистанции с 390 ± 91 до 422 ± 86 м; $p<0,05$), а также повышение качества жизни по опроснику Living With Heart Failure [22].

В 4-недельном исследовании у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ $19 \pm 9\%$) лечение L-аргинином в дозе 8 г/сут улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию, и этот эффект был более выраженным (аддитивным) в комбинации с физическими тренировками мышц руки [23].

В. Bednarsz и соавт. показали повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с застойной ХСН II-III ФК по NYHA после перорального приема 9 г/сут L-аргинина в течение 7 дней [24].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием пациентов с застойной ХСН II-III ФК по NYHA изучалось влияние L-аргинина (15 г/сут) на почечную гемодинамику [25]. Актуальность этой темы обусловлена тем, что нарушение функции почек является одним из наиболее значимых коморбидных состояний при ХСН, а ключевым механизмом развития прогрессирующей почечной недостаточности является активация РАС на фоне эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции и окислительного стресса. Результаты исследования свидетельствуют, что терапия L-аргинином положительно сказывается на функционировании почек, повышая скорость клубочковой фильтрации (на $44 \pm 31\%$) и усиливая натрийурез (на $47 \pm 12\%$).

Таким образом, в клинических исследованиях получены воспроизводимые результаты, указывающие на то, что при пероральном приеме L-аргинин реализует эндотелиопротекторные эффекты, и это положительно отражается на механизме NO-зависимой ауторегуляции периферического кровотока, прогнозе и качестве жизни пациентов с хроническими и острыми формами ИБС, а также ХСН.

Клинические исследования с парентеральным введением L-аргинина

Многочисленные исследования с внутривенными и внутриартериальными инфузиями L-аргинина были выполнены у пациентов с ИБС. В ряде работ показаны дилатация проксимальных сегментов эпикардиальных артерий и снижение их реакции на вазоконстрикторы после введения L-аргинина у пациентов с приступами стенокардии при ангиографически интактных коронарных артериях (микровазкулярная стенокардия). Быстрый NO-зависимый механизм действия L-аргинина реализуется в течение нескольких минут после парентерального введения [26, 27]. Дилатация в ответ на интракоронарное введение L-аргинина также отмечалась у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Коронарные стенозы со сложной морфологией бляшек лучше реагировали на L-аргинин, что подтверждает гипотезу о существенном дефиците этого прекурсора NO, коррелирующим со степенью атеросклеротического поражения артерии, и указывает на терапевтический потенциал L-аргинина при ИБС [28].

Внутривенные инфузии L-аргинина в небольшом исследовании у пациентов с ХСН достоверно снижали частоту сердечных сокращений (с 88 ± 15 до 80 ± 16 уд/мин), среднее системное АД (с 84 ± 17 до 70 ± 18 мм рт. ст.) и системное сосудистое сопротивление (с 24 ± 8 до 15 ± 6 единиц Вуда), что сопровождалось достоверным приростом минутного сердечного выброса (с $3,4 \pm 0,7$ до $4,1 \pm 0,8$ л/мин) и ударного объема крови (с 40 ± 9 до 54 ± 14 мл) [29].

Израильские исследователи изучали эффекты БРА лосартана в комбинации с L-аргонином у пациентов с коронарогенной ХСН [30]. Лосартан назначали по 50 мг перорально в течение 2 дней, а на второй день, через 1 ч после приема лосартана, пациентам вводили 20 г L-аргинина внутривенно. Через 4 ч после приема лосартана отмечено достоверное снижение системного сосудистого сопротивления. На второй день, через 1 ч после инфузии L-аргинина, наблюдали аддитивный гемодинамический эффект с достоверным повышением сердечного индекса и ударного объема, дальнейшим снижением сосудистого сопротивления и уменьшением конечно-диастолического давления в ЛЖ по данным эхокардиографии. Недостоверная тенденция к улучшению ПЗВД наблюдалась после приема лосартана; комбинированная терапия обеспечивала достоверный прирост ПЗВД. Повышение экскреции нитритов и нитратов (производных NO) с мочой достоверно

коррелировало с улучшением гемодинамических параметров и улучшением ПЗВД. Исследователи пришли к заключению, что комбинация L-аргинина с БРА обеспечивает аддитивные эффекты эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение постнагрузки на миокард и оптимизацию параметров гемодинамики у пациентов с коронарогенной ХСН.

Безопасность и переносимость

Терапевтическое использование L-аргинина привлекательно еще и с точки зрения безопасности. Являясь аминокислотой и естественным нутриентом, L-аргинин в сочетании с базисной терапией практически не нагружает пациентов дополнительными побочными эффектами. Максимальная зафиксированная скорость внутривенных инфузий, при которой не наблюдалось побочных эффектов, — 30 г за 60 мин. Наиболее приемлемый режим орального дозирования L-аргинина, при котором наблюдалась максимальная польза сердечно-сосудистых эффектов препарата при минимуме побочных, — 7 г 3 р/сут. В этой дозе пациенты редко отмечали дискомфорт в желудке, диарею и тошноту. Данные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, по-видимому, обусловлены повышением продукции NO в кишечнике и конкурентным снижением абсорбции других аминокислот [11].

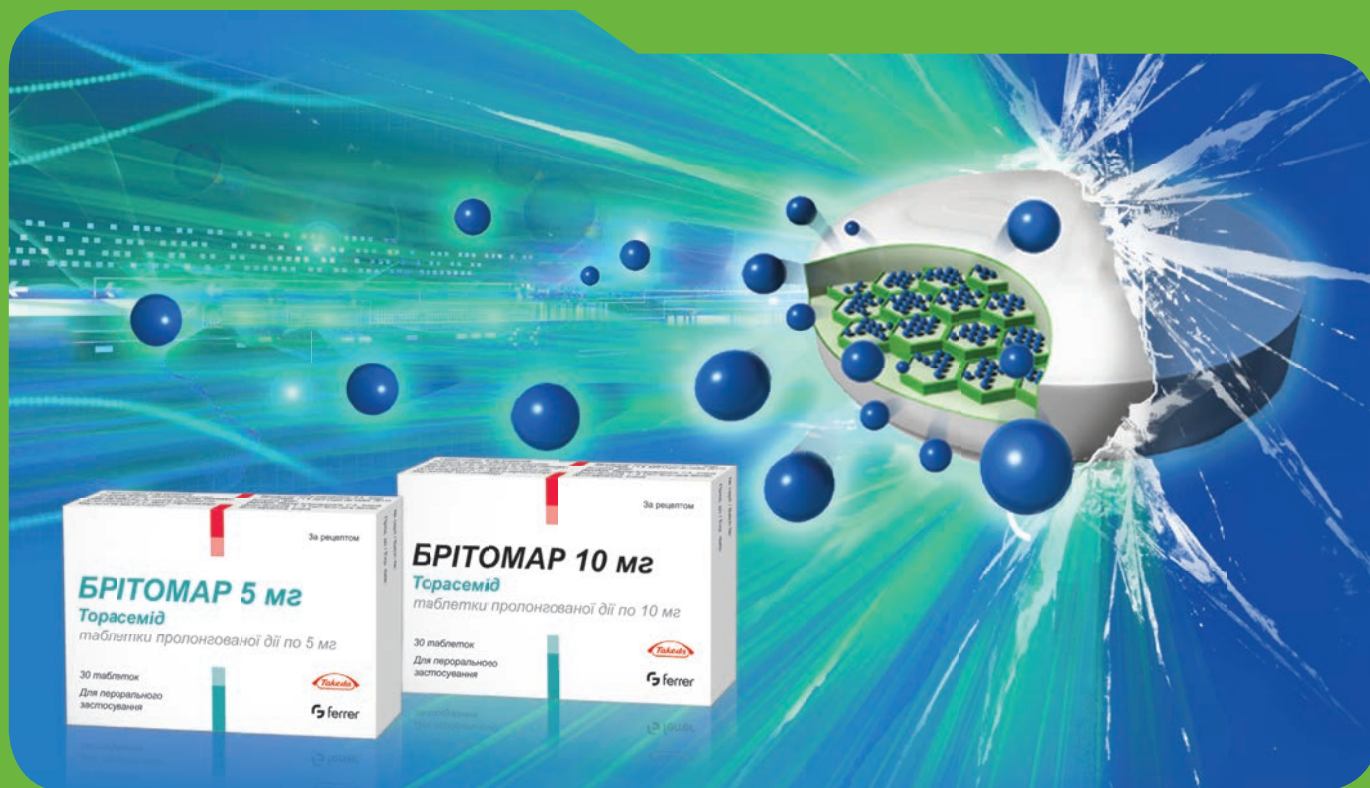
Выводы и перспективы

Таким образом, L-аргинин в парентеральных и пероральных формах демонстрирует многообещающие результаты при лечении пациентов с ИБС и ХСН. Следует особо подчеркнуть, что достоверное повышение производительности работы сердца и оптимизация частоты сердечных сокращений у пациентов с ХСН в упомянутых клинических исследованиях достигались только влиянием на функцию эндотелия и тонус сосудистого русла, без изменения сократительной функции миокарда. Также обращает на себя внимание аддитивный эффект L-аргинина при назначении в комбинации с блокаторами РАС, которые составляют основу современной прогностически модифицирующей терапии ХСН. Немаловажно для общего прогноза у пациентов с ХСН и улучшение функции почек на фоне приема L-аргинина. Безусловно, направление эндотелиопротекции и терапевтические эффекты L-аргинина у пациентов с ИБС и ХСН заслуживают изучения в новых клинических исследованиях с большей численностью выборки и жесткими конечными точками.

Література

1. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*, 2009; 119: 3070-3077.
2. Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure date. *Europ. J. Heart Failure*, 2014; 16: 846-853.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016; 37: 1111-1151.
4. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Український медичний часопис*, 2008; № 4 (66): 15-19.
5. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*, 2015; Т. 96, № 4: 659-665.
6. Nagase S., Takemura K., Ueda A., et al. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and d- and l-arginine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233: 150-153.
7. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.* 2000; 190: 244-254.
8. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2153-57.
9. Wascher T.C., Posch K., Wallner S., et al. Vascular effects of l-arginine: anything beyond a substrate for the NO-synthase? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 234: 35-38.
10. Maxwell A.J., Cooke J.P. Cardiovascular effects of l-arginine. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7: 63-70.
11. Tousoulis D., Antoniadou C., Tentolouris C., et al. L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vascular Medicine*, 2002; 7: 203-211.
12. Mohammadi M., Hajhossein Talasaz A., Alidoosti M. Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2016 Oct; 15: 1-10.
13. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*, 1998; 98: 2652-2655.
14. Mendes Rineiro A.C., Brunini T.M.C., Ellory J.C., Mann G.E. Abnormalities in l-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49: 697-712.
15. Fischer D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur. Heart J.* 2005 Jan; 26 (1): 65-69.
16. Adams M.R., McCredie E., Jessup W., et al. Oral l-arginine improves endothelium dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary disease. *Atherosclerosis*, 1997; 129: 261-269.
17. Blum A., Porat R., Rosenschein U., et al. Clinical and inflammatory effects of dietary l-arginine in patients with intractable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1488-90.
18. Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T., McKinley L.J., Holmes D.R.Jr. Long-term l-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*, 1998; 97: 2123-2128.
19. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Тер. архив*. 2000; 72 (8): 24-27.
20. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. *Укр. мед. часопис*, 2009; 5 (73): 40-43.
21. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P., et al. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol. Pol.* 2005 May; 62 (5): 421-427.
22. Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A., et al. Randomized double-blind placebo controlled study of supplemental oral l-arginine in patients with heart failure. *Circulation*, 2000; 93: 2135-2141.
23. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S., et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral l-arginine supplementation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 706-713.
24. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. *Kardiol. Pol.* 2004; 60 (4): 348-353.
25. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of l-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2000; 18: 229-234.
26. Tousoulis D., Tentolouris C., Crake T., Stefanadis C., Toutouzas P. Effects of l- and d-arginine on the basal tone of human diseased coronary arteries and their responses to substance P. *Heart*. 1999; 81: 505-511.
27. Egashira K., Hirooka Y., Kuga T., Mohri M., Takeshita A. Effects of l-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Circulation*, 1996; 94: 130-134.
28. Tentolouris C., Tousoulis D., Crake T., et al. L-arginine administration enhances the endothelium-dependent dilation in atherosclerotic arteries and stenoses. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (suppl): 379.
29. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A., et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 205-210.
30. Koifman B., Topilski I., Megidish R., et al. Effects of losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients with heart failure secondary to coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; Jul 15; 98 (2): 172-177. ■

Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю*



- ♥ Ефективне зниження АТ у пацієнтів з м'якою і помірною АГ¹
- ♥ Забезпечує плавний, рівномірний і виражений натрійурез²
- ♥ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль³⁻⁶
- ♥ Діуретик, що покращує якість життя пацієнта з СН⁷

АТ — артеріальний тиск, АГ — артеріальна гіпертензія, СН — серцева недостатність. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Органезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension. Arzneim. Forsch. / Drug Res 38 (I), Nr. 1-a(1988), 190–3. 6. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15:38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et al. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801. * Інструкція для медичного застосування препарату Брітомар.

Діюча речовина. Torasemide. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС С03С А04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застоєм серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков, Г.Є. Дудник
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Дисфункція нирок (ДН) – один із найбільш значущих коморбідних станів при хронічній серцевій недостатності (ХСН). Стверджувати це дають змогу як наявні дані про значну поширеність ДН серед цієї категорії пацієнтів, так і результати досліджень, що свідчать про негативний вплив ДН на клінічний прогноз пацієнтів із ХСН [1].

Ренальна дисфункція при ХСН має поліетіологічний характер, оскільки може бути наслідком передіснуючої супутньої патології – артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), нефрологічних захворювань, гемодинамічних і нейрогуморальних порушень, зумовлених власне ХСН (кардіоренальний синдром), або ж бути результатом поєднання зазначених вище причин. Водночас варто пам’ятати, що в пацієнтів із ХСН ДН може бути не тільки хронічною, а й у певних клінічних ситуаціях мати гострий перебіг. Чітке уявлення про можливі причинно-наслідкові зв’язки між серцево-судинною патологією та ДН дає сучасна класифікація кардіоренальних і ренокардіальних синдромів (табл. 1).

Основні патофізіологічні чинники ДН при ХСН подано в таблиці 2. Зважаючи на те, що переважна більшість цієї категорії пацієнтів має АГ як передіснуючий стан, а майже в половини з них спостерігається ЦД (за нашими даними, у 85 та 47% випадків

відповідно), йдеться про багато в чому спільний механізм прогресуючого ураження нирок у переважної більшості пацієнтів із ХСН, ключовими ланками якого є активація ренін-ангіотензинової системи (РАС), оксидантний стрес, імунозапальна активація та ендотеліальна дисфункція з наслідками у вигляді поступового розвитку незворотних структурно-функціональних змін нирок [1, 3]. Суто гемодинамічними чинниками ДН, притаманними пацієнтам із декомпенсованою ХСН, є застійні явища у великому колі кровообігу, а також у термінальній фазі циркуляторних порушень – зниження загального ниркового кровотоку на тлі критичного зменшення серцевого викиду [3, 4].

При ХСН ниркова дисфункція звичайно діагностується за величиною розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка в цьому випадку становить <60 мл/хв/1,73 м². Показано, що такі пацієнти мають суттєво гірший прогноз виживання порівняно з особами, у яких показник ШКФ є вищим (рис. 1) [5, 6]. Більше того, комбінований ризик смерті чи настання кардіоваскулярних ускладнень є пропорційними до ступеня зниження ШКФ: порівняно з величиною останньої 45–59 мл/хв/1,73 м² зазначений ризик зростає у 3 рази при ШКФ у межах 30–44 мл/хв/1,73 м² і приблизно у 6 разів – при ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м² [7].

Таблиця 1. Класифікація кардіоренальних та ренокардіальних синдромів [2]		
Тип 1	Гострий кардіоренальний синдром	Гостре ушкодження нирок, вторинне стосовно гострої СН
Тип 2	Хронічний кардіоренальний синдром	ХСН є причиною прогресуючої ХХН
Тип 3	Гострий ренокардіальний синдром	Гостре ушкодження нирок або гострий гломерулонефрит з кардіальними ускладненнями
Тип 4	Хронічний ренокардіальний синдром	ХХН як причина серцево-судинних ускладнень
Тип 5	Вторинний кардіоренальний синдром	СН або ХХН, зумовлені спільною причиною*
Примітки. СН – серцева недостатність; ХХН – хронічна хвороба нирок. *Наприклад, АГ, системний амілоїдоз тощо. – Прим. автора.		

«Серцева недостатність та коморбідні стани», № 2, 2017 р.

Рівень креатиніну крові для визначення ступеня порушення ДН наразі не використовують, але його зміни в динаміці можуть мати велике значення для ведення пацієнтів як з гостро декомпенсованою, так і з хронічною СН.

У практичній роботі для розрахунку ШКФ, який у сучасних умовах здійснюють за допомогою відповідного інтернет-калькулятора на підставі трьох показників – рівня креатиніну, віку та статі – застосовують формули EPI CKD для MDRD [8, 9]. Кліренс креатиніну – КК (показник дуже близький за величиною до ШКФ) розраховують за відомою формулою Кокрофта-Голта [10].

Утім, використовувати цю формулу (а отже, і показник КК) у пацієнтів із СН небажано, оскільки в ній враховано поряд з іншими параметрами й масу тіла, що автоматично завищує показник ниркової функції пропорційно до ступеня гіперволемії [11].

Виділення на основі розрахунку ШКФ пацієнтів із ДН та оцінка її показника є важливими не тільки з точки зору визначення їхнього прогнозу, а й позицій зниження ризику застосування фармакологічних засобів (протипоказання до застосування чи зменшення добових доз відповідно до ступеня зниження ШКФ – наприклад, дигоксину, прямих пероральних антикоагулянтів, більшості пероральних антидіабетичних засобів, багатьох антибіотиків тощо).

Згідно з результатами різних досліджень кількість пацієнтів із ХСН із рівнем ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² коливається від 32 до 66% [6, 12, 13], за нашими даними – 40,3%.

Мікроальбумінурія (МАУ) – кількість білка в сечі в межах 30-299 мг/добу – є додатковим (необов’язковим), але інформативним маркером ушкодження

Таблиця 2. Типові клінічні передумови та патофізіологічні чинники, залучені у формування ниркової дисфункції з ХСН	
Клінічні передумови	Патофізіологічні чинники
Передіснуюча / супутня АГ	Підвищення внутрішньоклубочкового тиску Активация PAC ↓ • хронічна постгломерулярна артеріальна вазоконстрикція, ушкодження клубочків • прозапальна активация, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • гломерулосклероз, проліферація мезангіуму
Супутній ЦД	Інсулінорезистентність/гіперглікемія Активация PAC, CAC ↓ • ендотеліальна дисфункція • прозапальна активация; оксидантний стрес • мікрovasкулярне ушкодження • порушення автономної регуляції нирок • гломерулосклероз, проліферація мезангіума
Насосна недостатність серця	Венозний застій Активация PAC, CAC ↓ • погіршений венозний відтік, постгломерулярна артеріолоконстрикція • ушкодження каналців та клубочків • прозапальна активация, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • порушення автономної регуляції нирок
Примітка. CAC – симпатoadренaловa система.	

нирок. Ступінь МАУ прямо корелює з ризиком наступних серцево-судинних «подій» як у пацієнтів з АГ та ЦД, так і при ХСН [14-16], а її наявність характеризується зростанням ризику госпіталізацій із приводу декомпенсації кровообігу [16, 17]. Серед обстежених нами 104 пацієнтів, стан більшості яких відповідав критеріям тяжкої СН, МАУ виявлено в 100 (96%) випадках.

Із метою з’ясування клінічних факторів, поєднаних із наявністю клінічно значущої ДН при ХСН, ми порівняли групи пацієнтів із величинами ШКФ <60 та ≥60 мл/хв/1,73 м², розрахованими за формулою

СКД-EPI. Виявилося, що пацієнти з ДН – це особи старшого віку, серед яких достовірно більшу частку становили жінки, вони частіше мали тяжку (III-IV функціональний клас – ФК за NYHA) ХСН, діагнози АГ та ЦД, а також фібриляцію передсердь. Примітно, що такі хворі характеризувалися достовірно вищими рівнями інтерлейкіну-6 (маркер прозапальної активации) та сечової кислоти (дотичний маркер оксидантного стресу) в плазмі крові (табл. 3).

Водночас наявність ДН не залежала від величин фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), показника систолічного артеріального тиску (САТ), рівня гемоглобіну (табл. 2).

Із практичної точки зору важливим вбачається клінічне поняття погіршення ниркової функції – ПНФ (worsening renal function), застосування якого стосовно пацієнтів із СН було запропоновано зовсім недавно [18], проте наразі воно вже знайшло своє відображення у чинних рекомендаціях із СН Європейського кардіологічного товариства. У цьому

документі зазначено, що про ПНФ ідеться в разі зростання рівня креатиніну при динамічному спостереженні на менш ніж на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/д) і/або в разі його збільшення на $\geq 25\%$ або зниження ШКФ на $\geq 20\%$ [19]. Згідно з даними останнього метааналізу ПНФ загалом поєднується зі зростанням ризику смерті [12]. Утім, останнім часом стало очевидним, що в різних клінічних ситуаціях зростання рівня креатиніну відповідно до вищезазначеного критерію може мати різне прогностичне значення. Так, спостереження за пацієнтами з гостро декомпенсованою СН показало, що тільки ПНФ, яке асоціюється з одночасним погіршенням клінічного стану пацієнта (рефрактерна гіперволемія), пов'язане з наступним поганим прогнозом [20]. І навпаки, зазначений зв'язок між ПНФ і клінічним прогнозом відсутній у разі, коли зростання креатиніну супроводжується стабілізацією клінічного стану пацієнта у вигляді ліквідації гіперволемії із супутнім збільшенням показника гематокриту та певним зниженням АТ (преренальна азотемія. — Прим. автора) [21–23]. Більше того, пацієнти з гостро декомпенсованою СН та доброю відповіддю на діуретики, серед яких нерідко спостерігається паралельне зростання рівня креатиніну, характеризуються найбільш сприятливим подальшим прогнозом [20]. Для такого клінічного сценарію нещодавно було запропоновано термін «псевдо-ПНФ» (pseudo-WRF) [24].

Схожа ситуація, але вже стосовно зростання рівня креатиніну на тлі титрування доз інгібіторів РАС або мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), може спостерігатися в амбулаторних пацієнтів із ХСН. Згідно з даними кількох ретроспективних аналізів масштабних випробувань інгібіторів ангіотензинперетво-

Таблиця 3. Клініко-інструментальні показники пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ (<40%) залежно від наявності ДН			
Показники	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² (n=42)	ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ² (n=62)	P
Вік, років	66 (61-70)*	58 (45-65)	0,0001
Чоловіки, n (%)	30 (71,4)	59 (95,0)	0,0007
Гіпертонічна хвороба, n (%)	36 (85,7)	37 (59,6)	0,004
Фібриляція передсердь, n (%)	25 (59,5)	25 (40,3)	0,054
ЦД, n (%)	18 (42,8)	9 (14,5)	0,0012
III-IV ФК за НУНА, n (%)	34 (80,9)	35 (56,4)	0,009
ФВ ЛШ, %	25,5 (21-32)	27,5 (20-35)	0,443
САТ, мм рт. ст.	110 (100-120)	110 (100-120)	0,286
ЧСС, за хв.	75,5 (70-80)	72 (66-82)	0,357
Гемоглобін, мг/л	139 (125-151)	145 (134-154)	0,171
Сечова кислота, мкмоль/л	504 (442- 642)	415 (306-505)	0,0003
IL-6, пг/мл	5,17 (2,05; 11,7)	2,96 (1,07; 6,67)	0,0142
Примітка. *Інтерквартильний розмах.			

рювального ферменту, сартанів та АМР при ХСН так зване ПНФ у початковий період їх прийому не асоціюється з гіршим прогнозом [24–27]. Звісно, ці дані в жодному разі не відмінюють необхідності моніторингу рівнів креатиніну та К⁺ плазми в пацієнтів із ХСН на тлі застосування зазначених засобів у визначені рекомендаціями терміни [28], що насамперед визначається потенційною небезпекою ускладнень, пов'язаних із виникненням гіперкаліємії.

Серед ятрогенних впливів, здатних спричинити гостре ПНФ та знижувати діуретичну відповідь при ХСН, найбільшу загрозу становить застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Механізм їх шкідливої дії у цих пацієнтів полягає в блокуванні синтезу вазодилаторних простагландинів, які опосередковують підтримання ниркового кровотоку, а також у прямому пригніченні реабсорбції натрію в каналцях [29]. У пацієнтів із ХСН, схильних до гіперволемії, прийом НПЗП навіть упродовж нетривалого періоду здатний викликати рефрактерність до діуретиків і може супроводжуватися тяжкими клінічними наслідками [30]. У чинних Європейських рекомендаціях із лікування СН застосування цих засобів, у тому числі коксибів, не рекомендоване; наголошено, що лікар має обов'язково повідомити про це пацієнта [19].

Серед інших, окрім інгібіторів РАС та АМР, прогномодуючих засобів івабрадин не змінює ниркову функцію та однаково ефективно впливає на прогноз пацієнтів із ДН та без такої [31]. Якщо традиційні селективні бета-блокатори суттєво не впливають на функцію нирок, то представники цього класу препаратів із вазодилатуючими властивостями (карведилол, небіволол) здатні покращувати нирковий

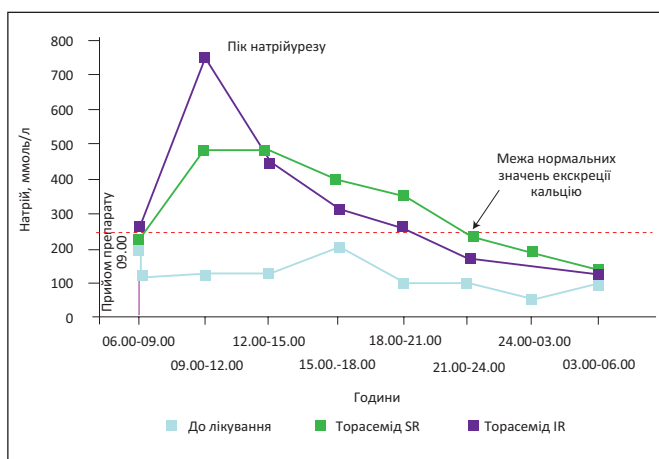


Рис. 1. Динаміка добового натрійурезу після прийому торасеміду з негайним і пролонгованим вивільненням [39]

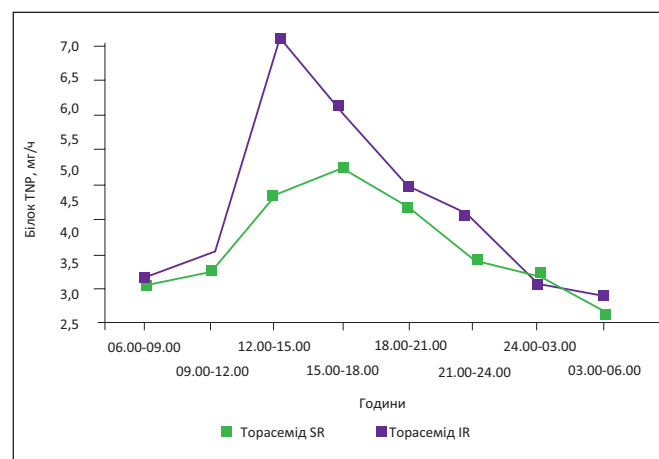


Рис. 2. Крива екскреції білка TNP у групах торасеміду негайного й пролонгованого вивільнення [39]

кровоток [32, 33], що може бути потенційно корисним для пацієнтів із ДН.

Останніми роками в медичній літературі з'явилися дані щодо потенційного негативного впливу швидкого масивного натрійурезу на каналцевий апарат нирок. Навіть невеликі зміни з боку останнього розглядаються як маркер раннього ниркового ушкодження [34], котре в разі подальшого прогресування супроводжується загибеллю каналців («атубулярні нефрони») та розвитком інтерстиційного фіброзу, що поєднується зі зниженням азотовидільної функції [35]. Встановлено, що призначення петльового діуретику зі швидким настанням дії та коротким періодом напіввиведення характеризується згаданим вище «пікоподібним» натрійурезом [36]. При швидкому й масивному виведенні натрію зазначені мікроушкодження мають незворотний характер [34, 37]. За пікоподібним натрійурезом, як правило, спостерігається «рикошетний» період компенсаторної затримки Na^+ , що, як відомо, може зумовити необхідність повторного введення препарату чи збільшення його дози [38].

Вищенаведена картина характерна для прийому не тільки фуросеміду, а й рутинної швидкодіючої форми торасеміду, на тлі якого спостерігається аналогічна «пікоподібна» конфігурація кривої натрійуретичної відповіді (рис. 1). Натомість прийом торасеміду уповільненого вивільнення характеризується значно меншою крутизною наростання та нижчою амплітудою кривої натрійурезу, яка не має форми піка (рис. 2). При цьому сумарні за добу натрійурез і діурез є аналогічними в обох групах пацієнтів [39]. Ключовим фактом є те, що екскреція нирками білка TNP (уромодулін), який вважається раннім маркером

ушкодження каналців, після прийому звичайної форми торасеміду є істотно вищою, а криві екскреції уромодуліну дуже близькі за своєю конфігурацією до згаданих вище кривих натрійурезу в обох групах: пікоподібна високоамплітудна — у групі прийому звичайної форми торасеміду й куполоподібна, з помірною амплітудою — на тлі прийому торасеміду уповільненої дії (рис. 2) [39]. Наведені дані ілюструють новий аспект проблеми ДН при ХСН: необхідність мінімізації мікроушкодження нирок при застосуванні петльових діуретиків, чому, з огляду на попередні результати, може сприяти застосування лікарської форми торасеміду з уповільненим вивільненням.

Отже, ДН являє собою вельми актуальний та непростий аспект клінічної проблеми ХСН, який нерідко залишається на «периферії» уваги практичних лікарів. Покращення їхньої інформованості в цьому питанні — запорука покращення якості надання допомоги цій категорії пацієнтів.

Література

- Green D., Kalra P.A. Renal dysfunction. In: Oxford textbook of Heart Failure. Ed.: Mg Donagh T.A., Gardner R.S., Clark A., Dargie H.J. — Oxford Univ. Press, 2011. — P. 304-312.
- Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1527-39.
- Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update // Europ. Heart J. — 2015. — Vol. 36. — P. 1437-1444.
- Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function // Drugs. — 1990. — Vol. 39. — P. 10-21.
- Perez A.V., Otawa K., Zimmermann A.V., et al. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure // Europ. Heart J. — 2010. — Vol. 12. — P. 122-128.
- 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.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1296-305.

8. Levey A.S. A new question to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 604-612.
9. Levey A., Boch J., Lewis J.G., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 461-470.
10. Нефрологія / Под ред. І.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 145-188.
11. Smilde T.D., van Veldhuisen D.J., Navis G., et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 1572-1580.
12. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 455-469.
13. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2034-2047.
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators // Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 253-259.
15. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C., et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 543-550.
16. Gerstein H.C., Mann J., Yi Q., et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 421-426.
17. Van de Wal R.M.A., Asselberg F.W., Plokker H.W.T. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients // *J. Card. Fail.* — 2005. — Vol. 11. — P. 602-606.
18. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracker M.B., et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1987-1996.
19. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure — Web Addenda // *Europ. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
20. Valente M.A., Voors A.A., Damman K., et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 1284-1293.
21. Testani J.M., Brisco M.A., Chen J., et al. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 516-524.
22. Metra M., Davison B., Bettari L., Sun H., et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function // *Circ. Heart Failure.* — 2012. — Vol. 5. — P. 54-62.
23. Testani J.M., Coca S.G., McCauley B.D., et al. Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes // *Eur. J. Heart Failure.* — 2011. — Vol. 13. — P. 877-884.
24. Testani J.M., Kimmel S.E., Dries D.L., et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction // *Circ. Heart Failure.* — 2011. — Vol. 4. — P. 685-691.
25. Lesogor A., Cohn J.N., Latini R., et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study // *Eur. J. Heart Failure.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1236-1244.
26. Vardeny O., Wu D.H., Desai A., et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 2082-2089.
27. Clark H., Krum H., Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Eur. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 41-48.
28. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. — Серцева недостатність. Спеціальний випуск, 2017 (дод. 1). — 67 с.
29. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 4-15.
30. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z., et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 141-9.
31. Voors A., Veldhuisen D.J., Robertson M., et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT // *Eur. J. Heart Failure.* — 2014. — Vol. 16. — P. 426-34.
32. Abraham W., Tsvetkova T., Lowes B., et al. Carvedilol improves renal hemodynamic in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* — 1998. — Vol. 98., Suppl. 1. — P. 378-379.
33. Greven J., Gabriels G. Effect of nebivolol, a novel β_1 — selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, on kidney function // *Arzneim Forsch / Drug Res.* — 2000. — Vol. 50. — P. 973-979.
34. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Новые параметры в оценке эффективности мочегонной терапии у больных с ХСН // *Росс. мед. журнал.* — 2012. — № 4. — С. 144-146.
35. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // *Клин. нефрология.* — 2011. — № 1. — С. 52-57.
36. Roson M.J., Cavallero S. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // *Kidney Int.* — 2006. — V. 70. — P. 1439-1447.
37. Elzinga L.W., Rosen S. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic nephropathy: role of sodium intake // *J. Amer. Sci. Nephrol.* — 1993. — V. 4 (2). — P. 214-221.
38. Воронков Л.Г. Поддерживающая диуретическая терапия у пациентов с ХСН: вопросы и ответы // *Серцева недостатн.* — 2016. — № 2. — С. 44-51.
39. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия // *Клиническая нефрология.* — 2013. — № 5. — С. 43-44. ■

**Стаття друкується за сприяння
ТОВ «Такеда Україна».**

UA/XMP/0817/0062

Когнитивные нарушения: актуальность проблемы, этиопатогенез, диагностика и лечение

Т.С. Мищенко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

В последние несколько десятилетий XX века возрос интерес к проблеме когнитивных нарушений (КН). Актуальность проблемы обусловлена, с одной стороны, раскрытием новых патогенетических механизмов снижения когнитивных функций (КФ) и разработкой на этой основе подходов к восстановлению нейронов головного мозга, с другой — увеличением доли людей пожилого и старческого возраста и резким повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и инсультом [1-3].

Наиболее тяжелой формой КН является деменция. В последние десятилетия интерес к деменции существенно возрос, что обусловлено значительным увеличением числа больных с этой патологией, которая по социально-экономическому бремени в настоящее время вытесняет онкологические заболевания [4]. Сегодня в мире насчитывается 35,6 млн лиц, страдающих деменцией. Ежегодно 7,7 млн людей впервые заболевают этим недугом [5-9]. Согласно данным популяционных исследований, проведенных в странах Европы, деменцией страдают приблизительно 5% населения в возрасте до 65 лет и 25% населения в возрасте до 85 лет [10, 11]. В США в 2015 году, по данным статистики, один из девяти американцев в возрасте 65 лет и старше страдал болезнью Альцгеймера (БА), а у одного из трех умерших пожилых людей были обнаружены признаки деменции [12]. В целом в США 14,7% людей в возрасте после 70 лет страдают деменцией [12]. В Украине, согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения, в 2016 году было зарегистрировано более 20 тыс. пациентов с различными формами деменции. Однако это только вершина айсберга. Большинство пожилых людей в нашей стране, которые страдают различными формами деменции, не обращаются за медицинской помощью и остаются

наедине со своим недугом или со своими близкими. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагают, что количество пациентов с деменцией к 2050 году утроится и достигнет 115,4 млн человек. 70% из этого количества будут составлять жители развивающихся стран [5, 6].

Деменция ложится тяжелым экономическим бременем на общество. Только в США ежегодно на лечение и реабилитацию больных с деменцией расходуется от 150 до 215 млрд долларов, что составляет 1% валового внутреннего продукта [13]. Это больше, чем на лечение болезней сердца или онкопатологии. Стоимость лечения и ухода за одним больным в США колеблется от 18,5 до 27 тыс. долларов в год [14]. О важности этой проблемы говорит тот факт, что в январе 2011 года Европейским парламентом была утверждена Европейская инициатива по борьбе с деменцией. На исследования по деменции Европейский Союз выделил 159 млн евро, а Национальный институт здравоохранения США — 480 млн долларов. В 2017 году в США на проведение научных исследований по деменции предусмотрено около 1 млрд долларов [15].

Определение понятия КН

Под КФ принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и взаимодействия с ним [3, 16]. В последние годы большинство исследователей употребляют термин «нейрокогнитивные нарушения», подчеркивая значимость головного мозга в их развитии. К КФ относятся: восприятие (гнозис) — способность распознавать информацию, поступающую от органов чувств; память — способность запечатлевать, сохранять и в нужный момент воспроизводить усвоенную информацию; праксис — способность планировать

и осуществлять сложные двигательные акты; речь — способность понимать и выражать мысли с помощью слов; мышление (интеллект) — способность анализировать информацию, выявлять сходства и различия, выносить суждения и умозаключения; внимание — способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности [17, 18].

КН могут быть различной степени выраженности: легкие, умеренные, тяжелые (деменция).

1. Легкая степень. Минимальный когнитивный дефицит: человек полностью ориентирован, хорошо выполняет психодиагностические тесты, определяющие состояние оперативной памяти, контролирует свое поведение и эмоции, легко выполняет двух-, трехсложные инструкции, но вместе с тем у него отмечается определенное снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала.

2. Умеренная степень. Пациент периодически путается во времени и пространстве; отмечается умеренное снижение оперативной памяти, при выполнении двусложных инструкций допускает ошибки.

3. Выраженная степень (деменция): отмечаются разной степени нарушения памяти и интеллекта в сочетании с различной степенью социальной дезадаптации.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) деменция представляет собой приобретенные нарушения памяти и других КФ, оказывающие клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность пациентов. Для постановки диагноза деменции необходимо наличие органического поражения головного мозга, которое лежит в основе нарушений, ухудшение когнитивных способностей по сравнению с более высоким уровнем в прошлом. Таким образом, деменция — это синдром хронического органического поражения головного мозга, характеризующийся прогрессирующим нарушением множественных функций коры, в частности памяти, способности к обучению, речи, осмысления, навыков, обеспечивающих независимость в повседневной жизни.

Причины КН

Пожилой возраст является основной причиной развития нарушений КФ. Результаты масштабных эпидемиологических исследований показали, что большинство людей пожилого возраста (3/4) жалуются на снижение памяти, внимания и других

высших психических функций. Распространенность КН увеличивается с возрастом пациентов, что обусловлено изменениями в мозге, которые закономерно развиваются по мере его старения [16, 17]. Так, за каждый год после 50 лет уменьшается число нейронов, их дендритов, синапсов, рецепторов, а также происходит утрата глиальных элементов. Вследствие этого происходит уменьшение объема мозга (в первую очередь лобной, височной доли, глубоких отделов), снижение уровня метаболизма и перфузии мозга. С возрастом в мозге уменьшается содержание основных нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, ацетилхолина), выполняющих важную роль в сохранении КФ. Таким образом, нормальное старение сопровождается когнитивным снижением. Возрастные изменения КФ характеризуются уменьшением скорости реакции (брадифрения), трудностью длительно концентрировать внимание (быстрая утомляемость), снижением оперативной памяти (трудности при обучении), сложностью менять программу действий (интеллектуальная «ригидность»), постепенным развитием КН, нарушением как минимум в одном из доменов (память, внимание, мышление, речь, зрительно-пространственные функции) [19, 20].

Однако если КН в пожилом возрасте прогрессивно быстро ухудшаются и достигают степени умеренного или выраженного снижения, то необходимо искать другую причину, а именно наличие неврологической или соматической патологии, которая может вызывать КН, или выраженных психиатрических расстройств в виде депрессий, тревоги, делирия.

Поскольку КФ связаны с интегративной работой головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разных очаговых и диффузных поражениях головного мозга.

Наиболее частыми неврологическими заболеваниями, которые сопровождаются КН, являются сосудистые заболевания головного мозга (мозговой инсульт — МИ, хроническая ишемия мозга), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, болезнь Коновалова-Вильсона, мульти-системная дегенерация, эпилепсия, черепно-мозговая травма, алкогольная энцефалопатия и др. [21]. Часто причиной КН может быть соматическая патология (эндокринная патология, хроническая почечная или печеночная недостаточность). Длительные болевые синдромы, тревожные, депрессивные расстройства, стресс от госпитализации, в особенности при патологических установках, дезадаптация

при низких адаптивных возможностях, переутомление, некомфортная среда в стационаре также могут приводить к развитию КН.

Ряд лекарственных препаратов, такие как седативные и снотворные средства (бензодиазепиновые производные, барбитураты), анальгетики, психотропные, кардиальные (сердечные гликозиды, гипотензивные средства – β -блокаторы), противоопухолевые препараты, антиконвульсанты, холинолитики, противопаркинсонические препараты, кортикостероиды, могут нарушать КФ вплоть до деменции [22].

В некоторых случаях КН выступают в качестве самостоятельного заболевания, однако часто входят в структуру других недугов.

Снижение КФ может быть временным (обратимым) или устойчивым (хроническим). Установлено, что около 5% КН являются полностью обратимыми. К таким КН относятся нарушения, возникающие на фоне дисметаболических процессов (гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, печеночная, почечная недостаточность, хроническая гипоксия, злоупотребление алкоголем, психоактивными препаратами и др.), нормотензивной гидроцефалии, тревожно-депрессивных расстройств [23].

Учитывая значительное количество заболеваний, которые сопровождаются когнитивной дисфункцией, проблема КН находится не только в сфере интересов неврологов, психиатров, но и в поле деятельности врачей-кардиологов, терапевтов, семейных врачей.

Причины деменции

Наиболее частой причиной деменции является БА, которая в структуре всех деменций составляет 34% у лиц до 65 лет и 54% – после 65 лет [12].

Второе место занимает сосудистая деменция (СД). Удельный вес СД в структуре всех деменций у лиц до 65 лет составляет 18%, после 65 лет – 16%. Согласно данным эпидемиологических исследований заболеваемость СД колеблется от 6 до 12 случаев на 1000 человек населения старше 70 лет. Наибольший вклад в заболеваемость СД вносит перенесенный МИ. При этом все подтипы МИ (ишемический, внутримозговые, подбололочные геморагии) приводят к развитию СД. Перенесенный инсульт увеличивает риск развития деменции в 4-12 раз. СД может возникать после поражения как крупных сосудов головы и шеи, так и мелких интракраниальных сосудов. Вследствие поражения крупного сосуда СД чаще всего возникает у больных с большими размерами очага инсульта, а также при поражении

в доминантном полушарии. Большое значение имеет локализация очага. Так, при очагах, расположенных в таламусе, в нижней средней височной доли, в ангулярной извилине, риск развития СД существенно повышается [24-26].

СД часто развивается и вследствие патологии малых сосудов мозга. Так, риск развития деменции после симптомного лакунарного инсульта (ЛИ) через год составляет 5%, через 3 года – 11-23%. При этом большое значение имеет локализация ЛИ. После ЛИ, расположенных в стратегически значимых зонах (базальные ганглии, лобная доля, таламус), а также сопровождающихся поражением белого вещества головного мозга, чаще всего развивается СД [27].

При этом не только симптомные ЛИ, но и бессимптомные – «немые» инфаркты мозга часто приводят к развитию когнитивного дефицита вплоть до деменции, особенно у людей пожилого возраста. По данным многих исследователей [28], КН выявляются у 90% больных с «немыми» инфарктами мозга. Было установлено, что риск развития когнитивных расстройств существенно повышается при локализации «немых» инфарктов мозга в таламусе, базальных ганглиях, а также при наличии гиперинтенсивности белого вещества головного мозга [29].

Помимо МИ, хроническая ишемия мозга, неспецифические васкулопатии, синдром CADASIL могут быть причинами развития СД [26].

Однако случаи «чистой» СД и «чистой» БА встречаются нечасто. В настоящее время превалирует теория смешанной деменции. В последние годы были проведены многочисленные исследования, которые установили взаимосвязь СД и БА. Нейровизуализационные, патоморфологические исследования, длительные наблюдения за больными показали, что инсульт способен провоцировать БА или способствовать ее развитию. По-видимому, вызванный инсультом ишемический каскад, включающий гипоперфузию, апоптоз, высвобождение цитокинов, воспаление и вызванную дисбалансом нейромедиаторов эксайтотоксичность, могут запускать нейрпатологические изменения, играющие центральную роль в развитии БА. Да и БА сегодня признана не строго нейродегенеративным заболеванием. Установлено, что факторы сосудистого риска могут играть причинную роль в ее развитии. Установлены общие факторы риска и некоторые патогенетические механизмы развития цереброваскулярных заболеваний и БА [30, 31].

Реже встречаются другие виды деменции. Так, на долю фронтотемпоральной деменции приходится 12%, деменции с тельцами Леви – 7%. Другие виды деменции занимают от 10 до 25% [3, 4].

Факторы риска

К факторам риска развития КН относятся генетические, сердечно-сосудистые, образ жизни и др. [32-41]. Генетические факторы включают семейную предрасположенность (два или более членов семьи с данным заболеванием), уровень апополипротеина АРОЕ 4 и др.

Заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время рассматриваются в качестве основной причины КН не только сосудистого, но и нейродегенеративного генеза (БА) [42, 43]. Артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет являются факторами риска КН. Особого внимания заслуживает метаболический синдром, распространенность которого возрастает в последние годы у людей молодого и среднего возраста. Наличие этого синдрома существенно повышает риск развития когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте [44].

Среди всех факторов сосудистого риска развития КН наиболее значимым является АГ. Установлено, что наиболее высокий риск развития деменции, включая БА, отмечается у лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД). Однако чрезмерное снижение уровня систолического АД, особенно у пожилых людей, получающих антигипертензивную терапию, может способствовать прогрессированию КН. Связь между повышенным уровнем АД и развитием деменции не столь однозначна.

Такая же неоднозначная связь существует между уровнем холестерина и риском развития КН. Доказано, что высокий уровень холестерина в плазме крови у пациентов среднего возраста является фактором риска кардиоваскулярной патологии, которая может приводить к возникновению и прогрессированию КН [45]. Вместе с тем была установлена достоверная связь между повышенным уровнем холестерина и сниженным риском развития деменции [46]. Особого внимания заслуживают систематические обзоры Кокрановского сообщества относительно оценки эффективности статинов для профилактики и лечения деменций. По результатам систематического обзора не было установлено профилактического влияния терапии статинами на регресс когнитивного дефицита или деменции [47]. В то же время проведенный А.Ф. Makedo и соавт. метаанализ обсервационных исследований относительно связи между риском развития всех типов деменции и терапии статинами показал, что у пациентов, которые лечились статинами, риск развития БА снижался

на 39%, других видов деменции — на 27% [48]. Таким образом, данные литературы относительно влияния статинов на КФ носят противоречивый характер.

Перенесенный инсульт и/или транзиторные ишемические атаки, атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы, болезнь малых сосудов головного мозга существенно повышают риск развития КН. Снижение КФ, предшествующее инсульту, рассматривается в качестве одного из основных предикторов постинсультных КН и деменции. Несмотря на значительный процент отсутствия клинических признаков КН в остром периоде инсульта, уже через год от начала заболевания у 15-25% больных констатируется СД, частота которой возрастает через 3 года до 50% и через 6 лет — до 80%. Особенно опасна агрессивная гипотензивная терапия у лиц с атеросклеротическим стенозом магистральных артерий головы.

К факторам образа жизни, повышающим риск развития КН, относятся гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, особенности питания (употребление насыщенных жиров), гипергомоцистемия, дефицит витаминов В₆, В₁₂ и др.

Другие факторы, такие как депрессия, травматическое поражение мозга в анамнезе, профессиональные вредности (соли тяжелых металлов, воздействие низкочастотного электромагнитного излучения), инфекционные агенты (Herpes simplex, Spirochetes и др.), также могут приводить к развитию КН.

Патогенез КН

Известно, что КФ формируются в результате интегративной деятельности разных отделов головного мозга. При этом площадь ассоциативных зон коры головного мозга многократно превышает площадь первичных двигательных и сенсорных зон. Каждый отдел головного мозга вносит свой специфический вклад в формирование КФ. Гиппокамп, мамиллярные тела, медиальные ядра таламуса и связанные с ними структуры (круг Пейпеца) отвечают за поддержание надлежащего уровня внимания и запоминание новой информации. Задние отделы коры (теменные, височные и затылочные доли) обеспечивают восприятие, обработку, распознавание и сохранение информации. Роль лобных долей головного мозга заключается в выборе цели деятельности, разработке программы для достижения поставленной цели и контроле за выполнением программы (так называемые управляющие функции). При поражении этих структур развиваются КН.

Базовые механизмы развития КН многочисленны. Основную роль играет воздействие факторов сосудистого риска — макро- и микроангиопатия и, как следствие, гипоперфузия мозга. Важную роль играют также нейродегенерация, церебральная атрофия, воспаление. У больных с МИ, черепно-мозговой травмой и другими заболеваниями КН развиваются вследствие гибели нейронов в зоне очага, повреждения аксональных трактов, нарушения корковых связей. Весомое значение отводится эндотелиальной дисфункции, которая препятствует адекватной регуляции мозгового кровотока. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии КН была установлена не так давно. Многочисленные исследования показали взаимосвязь степени выраженности КН и состояния эндотелия сосудов [21, 22, 49-51].

Диагностика КН

Диагностика КН основывается на данных клинического, инструментального, нейровизуализационного и лабораторных методов исследования [52].

В Украине диагностика и лечение больных с деменцией регламентируются положениями Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) и паллиативной медицинской помощи, утвержденного приказом МЗ Украины от 19.07.2016 № 736 [53].

Согласно этому протоколу диагноз деменции устанавливается только врачом-неврологом или врачом-психиатром (в зависимости от ведущей симптоматики) после всесторонней оценки на основании задокументированных нарушений памяти, других КФ и психического состояния. Скрининг проводится врачами общей практики, семейными врачами.

Клиническое исследование включает подробный сбор жалоб, анамнеза болезни со слов пациента или его родственников. Врач сразу должен заподозрить КН в случае, если пациент жалуется на снижение памяти или трудности концентрации внимания. Часто о проблемах с памятью больного сообщают его родственники. При этом пациент не может самостоятельно или полно изложить собственный анамнез или правильно выполнять инструкции врача. Характерным является присутствие симптома «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресует вопрос ему.

Для подтверждения КН проводятся психодиагностические исследования, позволяющие объективно выявить когнитивные расстройства и предположить их возможную причину. В качестве скринингового исследования нарушений КФ может быть использован простой тест Mini-Cog. Данная методика не отнимает много времени и в то же время является скрининговой. В большинстве случаев необходимо провести расширенное нейропсихологическое исследование. Для определения степени выраженности КН и установления синдромального диагноза используют краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), Монреальскую шкалу (MoCA), батарею лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) и др. Эти инструменты дают возможность дифференцированно оценивать отдельные КФ: беглость речи, динамический праксис, концентрацию внимания, ориентацию в месте и времени и т.д. Использование этих шкал позволяет определить степень тяжести когнитивных расстройств, которые могут быть легкими, умеренными и выраженными (деменция).

Вспомогательными шкалами служат клиническая рейтинговая шкала деменции, общая шкала нарушений (Global Deterioration Scale). Сосудистый генез деменции подтверждается с помощью ишемической шкалы Хачинского. В ряде случаев необходимо проводить исследования эмоционального статуса, позволяющего выявить депрессию или тревожные расстройства. Последние при значительной степени выраженности способны вызывать КН. Для диагностики депрессии как одной из вероятных причин КН используют шкалу Гамильтона и шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований США (CES-D).

Определенную роль в постановке диагноза КН имеют результаты нейровизуализационных исследований (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга).

Также необходимо провести анализ лекарственных препаратов, которые принимает пациент, для исключения их влияния на КФ.

Лечение КН

Лечение КН включает применение лекарственных препаратов и немедикаментозных методов. Лекарственные препараты для лечения деменций назначаются врачами-психиатрами и врачами-неврологами. Семейные врачи контролируют эффективность назначенной лекарственной терапии и оказывают поддержку пациентам и людям, которые ухаживают

за ними. Лекарственные препараты, используемые в лечении КН, делятся на несколько групп: 1) средства, действующие на нейромедиаторные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы – АХЭ (донепезил, ривастигмин, галантамин); антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин); дофаминергические и норадренергические препараты (пирибедил, ницерголин); цитиколин); 2) средства метаболического действия (пирацетам, актовегин, церебролизин, L-карнитин); 3) средства с вазоактивным действием (циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин, EGb 761).

В зависимости от степени выраженности когнитивных расстройств, причины КН рекомендуется назначение тех или иных лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения [23–26, 53]. Так, при легких и умеренных КН сосудистой этиологии эффективным является назначение средств метаболического действия, а также препаратов с вазоактивным действием.

Имеются различия в фармакологической интервенции для улучшения когнитивных симптомов у больных с СД и БА. Ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин и ривастигмин) рекомендуются в качестве вариантов ведения легкой и умеренной формы БА. Необходимо регулярно проводить контроль эффективности препаратов АХЭ с использованием когнитивной, глобальной, функциональной и поведенческой оценки.

Мемантин рекомендуется в качестве варианта ведения БА для людей с умеренной формой БА, которые не переносят ингибиторы АХЭ или имеют противопоказания к их применению, либо с тяжелой формой БА.

Несколько отличается фармакологическая интервенция для улучшения когнитивных симптомов у больных с СД. Ингибиторы АХЭ и мемантин не всегда эффективны у таких пациентов.

Имеется доказательная база относительно эффективности использования других препаратов для лечения деменций различного генеза. Так, церебролизин, гинкго билоба могут применяться при непереносимости или неэффективности лечения ингибиторами АХЭ, мемантином у пациентов с СД и БА.

При наличии у больных эмоционально-волевых нарушений в виде тревоги, депрессии важным является их коррекция.

Нефармакологические методы лечения КН включают проведение когнитивных тренингов, ароматерапию, музыкотерапию, арт-терапию, массаж, физические упражнения, психотерапию.

Исходя из патогенетических механизмов развития КН, важное значение в их коррекции отводится препаратам, которые воздействуют на функцию эндотелия [54–56]. К таким лекарственным средствам относится комплексный препарат Капикор производства компании «Олайнфарм», Латвия, содержащий мелдония дигидрат (180 мг) и γ -бутиробетаина дигидрат (60 мг) и являющийся церебро- и кардиопротектором. Препарат оказывает выраженный антиишемический эффект и положительно влияет на восстановление функции эндотелия, которая нарушается при цереброваскулярной патологии. Проведенные исследования показали эффективность препарата Капикор у больных с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) [54–56]. Препарат Капикор оказывал достаточно выраженное терапевтическое влияние на клинические показатели, КФ, астеническую симптоматику, церебральную гемодинамику, вазодилатирующую функцию эндотелия у этих пациентов. После лечения Капикором показатель когнитивной продуктивности по шкале MMSE увеличился на 2,1 балла. Такое клиническое улучшение сопровождалось нормализацией эндотелийзависимого вазодилататорного ответа в плечевой артерии, что указывало на восстановление функции эндотелия. В пользу восстановления функции эндотелия у пациентов, принимавших Капикор, свидетельствовали и данные биохимических исследований. У больных в ходе терапии препаратом Капикор в сыворотке крови отмечалось снижение уровня эндотелина-1 в 2 раза и повышение содержания эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) на 24%. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать препарат Капикор для лечения КН у больных с хронической ишемией мозга.

Профилактика КН

Исходя из известных факторов риска развития КН, профилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию этих факторов [26]. В первую очередь необходимо обратить внимание на формирование здорового образа жизни, который включает снижение стресса, хороший сон, физическую активность, активный отдых, стимулирующую умственную деятельность, социальное взаимодействие. Учитывая данные о меньшей заболеваемости деменцией лиц с высоким уровнем образования и интеллектуального труда, можно широко рекомендовать, начиная с молодого и среднего возраста, интеллектуальные нагрузки и тренировку памяти.

Важное значение отводится здоровому питанию. Следует отдавать предпочтение средиземноморской диете, которая включает жирную рыбу, обитающую в холодных водах, зеленые листовые овощи, орехи.

Учитывая патогенетическую роль АГ и других сосудистых факторов риска, своевременное и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в среднем возрасте, играет немаловажную роль в профилактике КН.

В прошлом были указания на то, что курение сигарет, возможно, снижает риск развития БА. Однако в последующем было показано, что «нейропротективный» эффект курения обусловлен меньшей продолжительностью жизни курильщиков. В то же время курение, как сильный и независимый фактор риска инсульта, безусловно, повышает риск возникновения СД.

Важным в профилактике КН является своевременное и эффективное лечение гипотиреоза, печеночной недостаточности, дефицита витамина В₁₂, депрессии.

Таким образом, можно определенно говорить, что сегодня имеются эффективные средства, которые позволяют в большинстве случаев значительно повысить качество жизни больных с КН и облегчить жизнь их родственникам, продлить продолжительность активной жизни пациентов. Задачей будущего является разработка и внедрение в практику способов патогенетического лечения дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, которые могли бы остановить прогрессирование нарушений памяти и других КФ в пожилом возрасте.

Литература

- Graham N.L., Emery T., Hodges J.R. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004; 75 (1): 61-71.
- Diamond P.T. Rehabilitative management of post-stroke visuospatial inattention. *Disabil. Rehab.* 2001; 23 (10): 407-412.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2003. — 160 с.
- Zeilig H. Dementia as a cultural metaphor. *Gerontologist*, 2014; 54: 258-267.
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [online]. — 2012. Available at: who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en. Accessed July 18, 2013. World Alzheimer's Report. London: Alzheimer's Disease International, 2009.
- Rocca W.A., Petersen R.C., Knopman D.S., et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 80-93.
- Qiu C., von Strauss E., Backman L., Winblad B., Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*, 2013; 80: 1888-1894.
- Lobo A., Saz P., Marcos G., et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 116: 299-307.
- Matthews F.E., Arthur A., Barnes L.E., et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*, 2013; 382: 1405-1412.
- Kosteniuk J.G., Morgan D.G., O'Connell M.E., et al. Simultaneous temporal trends in dementia incidence and prevalence, 2005-2013: a population-based retrospective cohort study in Saskatchewan, Canada. *Int. Psychogeriatr.* 2016; 28: 1643-1658.
- Li S., Yan F., Li G., et al. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 115: 73-79.
- Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 332-384.
- Hurd M.D., Martorell P., Langa K.M. Monetary costs of dementia in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 489-90.
- Kamiya M., Sakurai T., Ogama N., et al. Factors associated with increased caregivers' burden in several cognitive stages of Alzheimer's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014; 14: 45-55.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Research Funding on Path for Additional \$400 Million Increase. 2016. Available at: alz.org/news_and_events_alz_funding_on_path_for_additional_400_million.asp. Accessed July 21, 2016.
- Полетаева К.Н. Особенности нарушений когнитивных функций у больных болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией // Проблемы старения и долголетия. — 2005. — 14 (3): 226-236.
- Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю., Полетаева К.Н., Холин В.А. Особенности формирования когнитивных нарушений у больных болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В кн.: Когнітивна діяльність при старінні. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 січня 2008 р. — 2008. — С. 49-50.
- Bier N., Gagnon L., Desrosiers J. Heterogeneity of cognitive deficits in Alzheimer's and cognition therapy: research design. *Canadian Journal on Aging*. 2005; 24: 275-284.
- Camp C.J. Facilitation of new learning in Alzheimer's disease. In: Gilmore G.C., J. Whitehorse P. and Wykle M.L., eds. *Memory, Aging and Dementia*. New York: Springer Publishing Company; 1989. P. 212-225.
- Camp C.J., Bird M.J., Cherry K.E. Retrieval strategies as a rehabilitation aid for cognitive loss in pathological aging. In: Hill R.D., Backman A., Stigsdotter N., eds. *Cognitive Rehabilitation in Old Age*. New York: NY-Oxford University Press; 2000. P. 224-248.
- Хендерсон А.С. Деменция. — Женева: ВОЗ. — 1995. — 77 с.
- Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения // Архив внутренней медицины. — 2013. — № 2 (10). — С. 35-40.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ. — 2014. — 256 с.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал. — 1990. — № 4. — С. 4-11.
- Гусев Е.И., Боголепова Н.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. — М.: МЕДпресс-информ. — 2013. — 176 с.
- Мищенко Т.С. Сосудистая деменция (эволюция взглядов на проблему) // Український вісник психоневрології. — 2014. — Т. 22. — Вип. 1 (78). — С. 5-10.
- Мищенко В.Н. Структурно-функциональные изменения головного мозга у больных с «немыми» инфарктами мозга // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2013. — № 2. — С. 23-28.
- Haglund M., Sjobeck M., Englund E. Severe cerebral amyloid angiopathy characterizes an underestimated variant of vascular dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 18: 132-137.
- Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. Silent brain infarcts and white-matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan study. *Stroke*, 2003; 34: 1126-1129.
- White L., Petrovitch H., Hardman J., et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 977: 9-23.
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 89-98.
- Argentine C., Prencipe M. The burden of stroke: a need for prevention // Prevention of Ischemic Stroke / Ed. by C. Fieschi, M. Fisher. London: Martin Dunitz; 2000. P. 1-5.
- Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 752-759.
- Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1006-18.
- Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A., et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 2004; 35: 1264-1268.
- Pendlebury S., Rothwell P. Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1006-1018.
- Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L., Dawber T.R., McNamara P., Castelli W.P. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: The Framingham Study. *JAMA*, 1981; 245: 1225-1229.

38. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P., Sarti C., Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged finnish population. *Stroke*, 1996; 27: 210-215.
39. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22: 983-988.
40. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B., Bonita R., Belanger A.J. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA*, 1988; 259: 1025-1029.
41. Blauw G.J., Lagaay A.M., Smelt A.H.M., Westendorp R.G.J. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*, 1997; 28: 946-950.
42. Богданов А.Р., Богданов Р.Р., Мазо В.К., Феофанова Т.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и ожирении. *Consilium medicum*. – 2015. – 15 (2). – С. 46-51.
43. Малев А.Л., Товажнянская Е.Л., Захарова А.Н., Калиберденко В.Б. Сравнительный психометрический анализ когнитивных расстройств вследствие сосудистых заболеваний головного мозга // *Медицина психология*. – 2014. – № 9/1 (33). – С. 111-116.
44. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120 (16): 1640-1645.
45. Panza F., Solfrizzi V., Logroscino G., et al. Current epidemiological approaches to the metabolic-cognitive syndrome. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 30 (Suppl. 2): S31-S75.
46. Tamaoka A. Dyslipidemia and Dementia. *Brain Nerve*, 2016; 68 (7): 737-742.
47. McGuinness B., Craig D., Bullock R., et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 7: CD007514.
48. Macedo A.F., Taylor F.C., Casas J.P., et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2014; 12: 51.
49. Brayne C., Richardson K., Matthews F.E., et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J. Alzheimer's Dis.* 2009; 18: 645-58.
50. Mungas D., Reed B.R., Jagust W.J., et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*. 2002; 59: 867-73.
51. Stebbins G.T., Nyenhuis D.L., Wang C., et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*, 2008; 39: 785-93.
52. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC, 2000.
53. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги (Деменція), затверджений наказом МОЗ України від 19.07.2016 № 736.
54. Мищенко Т.С. Дослідження ефективності препарату Капікор в лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією // Науково-практична конференція «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування», 2015, с. 23.
55. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Мищенко В.Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2015. – № 5 (75). – С. 55-64.
56. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Шульженко Д.В., Чижова В.П., Егорова М.С., Скрипченко А.Г. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. – 2015. – Т. 3. – № 4. – С. 55-60. ■

КАПІКОР®

180 мг мельдонію дигідрат
60 мг γ-бутиробетайну дигідрат
капсули №60



**Інноваційний комбінований цереброкардіоваскулярний препарат,
що максимально швидко активує NO-залежні ефекти,
забезпечує швидкий, стійкий антиішемічний ефект,
оптимізацію енергозабезпечення та відновлення функції ендотелію**



Швидка, стійка вазодилатація -
активація біосинтезу оксиду азоту



Оптимізація енергозабезпечення -
зменшення споживання кисню,
активація виробництва АТФ



Ангіопротекція -
відновлення функції ендотелію



Р.С. №UA\12399\01\01 від 16.11.12
Виробник АТ "Олайнфарм".

Матеріал призначений для спеціалістів.

Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБЮЦІЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua

Когнітивна дисфункція при хронічній серцевій недостатності: механізми, наслідки, можливості корекції

Л.Г. Воронков, А.С. Солонович

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

Порушення когнітивної функції (КФ) — один із типових супутніх розладів при хронічній серцевій недостатності (ХСН), який, за даними різних авторів, спостерігається в 30-80% таких пацієнтів [1]. Значний діапазон оцінок поширення КФ при цьому синдромі можна пояснити відмінностями в дизайнах досліджень, різними ступенями тяжкості перебігу ХСН, різницею у віці досліджуваних, величині виборки і різним набором тестів для вивчення КФ, що використовували дослідні групи [2].

У переважній більшості пацієнтів із ХСН зниження КФ відбувається помірно, водночас приблизно у 25% випадків виявлена когнітивна дисфункція (КД) мала значний ступінь тяжкості — аж до деменції [3]. Встановлено, що ХСН різною мірою впливає на окремі аспекти КФ: найбільш істотно в таких пацієнтів погіршуються пам'ять, увага, здатність до навчання, виконавчі функції та швидкість психомоторних реакцій [4-6]. Меншою мірою страждають мова та зорово-просторове орієнтування [7].

Зважаючи на те що тяжкість ХСН демонструє прямий зв'язок із ризиком наявності в пацієнта КД [8], а клінічно ефективна фармакотерапія із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) асоціюється з покращенням КФ [9], можна говорити про потенційну, принаймні часткову, зворотність цього розладу при адекватному лікуванні ХСН.

КД при ХСН є наслідком незворотних нейродегенеративних змін і/або функціональною нейрональною дисфункцією головного мозку (ГМ), яка за несприятливих обставин (зокрема, в разі відсутності адекватного лікування) може прогресувати аж до загибелі нейронів [10]. У свою чергу, вищезгадані структурно-функціональні зміни є наслідком гіпоперфузії ГМ і погіршення процесів нейромедіації, а в певних випадках — вогнищевих уражень

мозку, зумовлених супутньою серцево-судинною патологією (артеріальна гіпертензія — АГ, церебральний атеросклероз, фібриляція передсердь).

З точки зору патофізіологічних позицій двома найголовнішими причинами відповідних патологічних змін з боку ГМ, які можуть розвиватися внаслідок ХСН, є зниження серцевого викиду (СВ) і застійні явища в системі кровообігу, спричинені зменшенням насосної здатності серця.

Фундаментальним наслідком зниження СВ є пригнічення барорефлекторної реактивності, що, у свою чергу, реалізується у виникненні вегетативного дисбалансу у вигляді пригнічення центрального парасимпатичного тону з відповідним зростанням центральної адренергічної активності [11]. Пригнічення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи маніфестує ацетилхолінергічною недостатністю, зокрема пригніченням процесу ацетилхолінопосередкованої нейротрансмісії на рівні центральних мозкових структур [12]. Продемонстровано ключову роль холінергічної недостатності у виникненні деменції різної етіології (як при хворобі Альцгеймера, так і судинної) [13], а також у природі порушень уваги й запам'ятовування інформації [14-17].

З іншого боку, активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи призводить до перманентної, прогресуючої відповідно до зростання клінічної тяжкості ХСН гіперкатехоламіємії, яка, у свою чергу, зумовлює виснаження депо норадреналіну в симпатичних терміналях [18]. Ступінь цього виснаження тісно корелює з тяжкістю ХСН і смертністю пацієнтів [19]. У зв'язку з тим, що дофамін і норадреналін відіграють суттєву роль у процесах нейромедіації, зокрема в підтриманні психічної активності [17, 20], виснаження їх запасів можна розглядати як один із можливих механізмів КД при ХСН.

Іще одним наслідком зниження СВ є погіршення перфузії ГМ. Перші дослідження зв'язку системної гіпоперфузії та КФ були зосереджені на пацієнтах, які перенесли трансплантацію серця. Дослідження проводили в невеликих групах пацієнтів із термінальною СН — кандидатів на кардіотрансплантацію — із задокументованим погіршенням КФ, особливо пам'яті. Після трансплантації досліджувані продемонстрували значне покращення КФ [21, 22]. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що зниження насосної функції серця може призвести до хронічної гіпоперфузії з подальшим ушкодженням ГМ. Цікавими вбачаються дані Фремінгемського дослідження, у ході якого в популяції 1504 осіб похилого віку без клінічних проявів деменції та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), 7% яких страждали на серцево-судинні захворювання, серцевий індекс, що вимірювали за допомогою магнітно-резонансного дослідження, був незалежно пов'язаний із нейровізуалізаційними маркерами клінічної деменції та старіння ГМ — об'ємом ГМ (прямий зв'язок; $r=0,03$) і бокових шлуночків (зворотний зв'язок; $r=0,048$). Під час ретроспективного аналізу було виявлено, що низький серцевий індекс значно корелює зі зниженням швидкості психомоторних реакцій [23]. Автори припустили, що зниження СВ може призвести до зниження системного кровотоку, відтак — зменшити церебральну перфузію й порушити ауторегуляторні механізми компенсації мозкового кровотоку, що може зумовити клінічні чи субклінічні ушкодження ГМ. У дослідженні Jefferson і співавт. оцінка КФ, яку було здійснено в 72 амбулаторних геріатричних пацієнтів віком від 59 до 85 років (середній вік — 69,1 року) зі стабільними серцево-судинними захворюваннями, розподілених на дві групи залежно від величини СВ ($<4,0$ і $>4,0$ л/хв), показала, що в досліджуваних зі зниженим СВ виконавчі функції, особливо праксис і здатність до планування, були достовірно гіршими [24].

Зменшення церебральної перфузії на тлі зниження СВ не має лінійного характеру й, очевидно, опосередковується низкою чинників, залежних від зниження СВ: системною вазоконстрикцією, згаданим вище погіршенням ауторегуляції мозкового кровотоку в умовах системного запалення та ендотеліальної дисфункції (ЕД) [25], а також артеріальною гіпотензією в категорії клінічно найтяжчих хворих із ХСН [26]. Утім, з огляду на наявні дотичні дані серед загальної популяції пацієнтів із ХСН навіть нормальний рівень систолічного артеріального

тиску (АТ) у багатьох випадках не є достатнім для підтримання адекватного мозкового кровоплину. Так, у великому італійському дослідженні за участю 13635 пацієнтів без клінічних захворювань судин ГМ або деменції (1583 з яких страждали на СН), когнітивні порушення було виявлено у 26% хворих із ХСН і в 19% осіб загальної популяції, водночас систолічний АТ <130 мм рт. ст. був предиктором когнітивних порушень тільки в пацієнтів із СН [27].

Важливою ланкою патогенезу когнітивних порушень при ХСН вбачається ЕД [28], формування якої при цьому синдромі пов'язане як із притаманним йому зниженням холінергічної активності, так і з безпосереднім пригніченням синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах низкою чинників, активація яких спостерігається при ХСН (ангіотензин II, альдостерон, прозапальні цитокіни, ендотелін-1) [29].

Ендотелій — найважливіший структурно-функціональний елемент серцево-судинної системи, що виконує ключову роль у регуляції кровообігу тканин і контролю гомеостазу, а також у регуляції імунзапальної відповіді. Ендотелій вистилає внутрішню поверхню судинної трубки — від ендокарда до капілярної мережі й представлений приблизно 1 трильйоном клітин — ендотеліоцитів, розташованих у вигляді моношару загальною масою близько 1,5 кг. Як найбільший ендокринний орган в організмі людини ендотелій виділяє значну кількість активних молекул — як вазодилаторної, антитромбогенної дії (NO, простагліцин, кініни, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу, адреномедулін, тканинний активатор плазміногену — ТАП тощо), так і молекули, що зумовлюють вазоконстрикторні, протромботичні та прозапальні ефекти (ендотелін-1, АПФ, тромбоксан A_2 , фактор Віллебранда, інгібітор ТАП, тромбопластин, фактор росту фібробластів, молекули адгезії тощо).

Дисфункція ендотелію, що притаманна системному атеросклерозу та його клінічно значущим локальним проявам (ішемічна хвороба серця — ІХС, цереброваскулярні розлади, обструктивна хвороба периферичних артерій), а також синдрому СН, характеризуються зміщенням балансу в бік синтезу вазоконстрикторних, протромбогенних і прозапальних факторів, результатом чого є обмеження можливостей регуляції кровотоку, збільшення ризику внутрішньосудинного тромбозу, а також активація судинного запалення, що відіграє важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [30-32]. Саме ендотелій є головною «мішенню»

для патогенного впливу основних факторів кардіо-васкулярного ризику, таких як куріння, дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД). Відтак пошкодження ендотелію й, відповідно, його дисфункція є патогенетичною основою розвитку атеросклерозу різних локалізацій і клінічних проявів останнього у вигляді стенокардії, інфаркту міокарда (ІМ), цереброішемічних розладів і мозкового інсульту, переміжної кульгавості [32–34]. Незалежно від маніфестації клінічних проявів атеросклерозу (коронарні, периферичні чи церебральні судини) феномен ЕД має системний характер.

Між вираженістю дисфункції ендотелію та ризиком виникнення в майбутньому серцево-судинних ускладнень існує пряма залежність — її було встановлено в ході спостереження як за пацієнтами з АГ [35] і хронічною ІХС [36], так і за особами похилого віку, в яких на момент обстеження не було задокументовано серцево-судинної патології [37]. Встановлено, що ступінь порушення ендотеліальної функції за даними проби з реактивною гіперемією прямо корелює з ризиком несприятливих подій при гострому ІМ [38], а також зі смертністю пацієнтів із ХСН [39, 40].

Ключовою молекулою, що забезпечує регуляцію функції ендотелію, є NO, який синтезується в ендотеліоцитах із L-аргініну за допомогою ендотеліальної NO-синтази (eNOS) — однієї з двох так званих конститутивних форм NO-синтази [41]. Оксид азоту, що синтезується за допомогою eNOS, — найсильніший з усіх природних вазодилаторів і відіграє провідну роль у регуляції судинного тону, периферичного опору, розподілу крові в судинному руслі, перешкоджає агрегації тромбоцитів й адгезії лейкоцитів до ендотелію, підтримує гомеостаз судинної стінки шляхом стимуляції ангиогенезу в зонах тканинного ураження, гальмування проліферації інтими та міграції гладком'язових клітин [30, 42, 43]. Зазначені фізіологічні властивості ендотелійпродукованого NO дають змогу оцінити останній як певний вид «сторожової» молекули, вироблення якої в адекватних концентраціях забезпечує адаптацію серцево-судинної системи до зовнішніх стимулів, у тому числі патогенного характеру. Продукція NO ендотелієм знижується пропорційно до віку, а також при курінні, дисліпідемії, ожирінні, ЦД, СН, що пов'язано з впливом низки різних механізмів, які залучені в патогенезі зазначених патологічних станів [32, 33, 44].

Зумовлений дисфункцією ендотелію механізм ускладнення білої речовини ГМ полягає у формуванні генералізованих структурно-функціональних змін

дрібних судин, які характеризуються потовщенням базальної мембрани капілярів, порушенням функції тромбоцитів і підвищенням в'язкості крові [45]. Істотну роль у зниженні церебральної перфузії в умовах ЕД, очевидно, відіграє притаманне останній обмеження вазодилаторного резерву [30], яке, у свою чергу, виступає потенційним чинником погіршення ауторегулятивних можливостей церебральних судин. Так, у дослідженні цереброваскулярної реактивності в пацієнтів із ХСН за допомогою транскраніальної доплерографії з використанням гіперкапічної газової суміші як судинно-розширювального засобу було продемонстровано істотне зниження швидкості кровотоку в середній мозковій артерії після застосування вуглекислого газу порівняно з групою контролю; зазначений ефект корелював із тяжкістю ХСН (функціональний клас — ФК за NYHA) та величиною фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [25].

На стан ендотеліальної й нейромедіаторної функцій [45] негативно впливають низькоінтенсивне запалення та системний оксидантний (вільнорадикальний) стрес, які притаманні ХСН [46, 47].

До потенційних чинників погіршення процесів нейромедіації в центральній нервовій системі відносять низку дизметаболических змін, що часто спостерігають у пацієнтів із ХСН, серед яких, зокрема, електролітні порушення, кислотно-лужний дисбаланс, печінкова дисфункція, ендотоксинемія, вітамінна недостатність [48, 49].

Роль системного венозного застою, що спостерігається в пацієнтів із декомпенсованою ХСН, полягає у виникненні під його впливом проявів гідроцефалії у вигляді накопичення цереброспінальної рідини в субарахноїдальному просторі та мозкових цистернах, що зумовлене порушенням її абсорбції на тлі переповнення інтракраніальних венозних синусів [50, 51]. У результаті спостерігають погіршення церебральної перфузії й, відповідно, процесів нейромедіації [52]. Важливим фактором когнітивних порушень у пацієнтів із тяжкою гостро декомпенсованою ХСН може виступати гіпоксемія на тлі вираженого застою в легенях [53].

Додатковим чинником зниження когнітивної спроможності є депресія, яка, з одного боку, має спільні патогенетичні риси з КД (обидві, зокрема, асоційовані з активацією симпатоадреналової системи та гуморальної ланки імунзапальної відповіді) [54, 55], з другого — маніфестує зниженням психічної активності [56].

Найбільш болючим наслідком КД при ХСН, з яким стикається кожний клініцист, залучений до їх лікування, є зниження прихильності пацієнтів до останнього [57]. Драматичність ситуації полягає в тому, що неретельне виконання лікарських рекомендацій щодо фармакотерапії, самоогляду та дотримання належного способу життя підвищує ризик госпіталізацій пацієнтів із приводу погіршення клінічного стану, погіршує якість їхнього життя й найголовніше – зменшує шанси на виживання [57-59].

Сама по собі наявність КД при ХСН асоціюється з гіршим клініко-функціональним станом, нижчою спроможністю до виконання навантажень і меншою довгостроковою виживаністю [57, 59-61].

Підходи до корекції КД наразі вивчені мало. Відповідні дані літератури є обмеженими і їх можна розподілити на такі, що оцінюють вплив на КФ власне засобів лікування ХСН, і на ті, в яких обговорюється потенційна ефективність у таких пацієнтів відповідних засобів, що застосовують у психоневрологічній практиці.

У ретроспективному аналізі бази даних 1220 пацієнтів із СН, здійсненому Zuccala і співавт., застосування інгібіторів АПФ було пов'язане з поліпшенням КФ. Окрім того, ймовірність поліпшення збільшувалася при застосуванні більш високих доз інгібіторів АПФ і більшій тривалості лікування [9]. Пізніше та сама група дослідників повідомила, що використання дигоксину на тлі стандартної терапії СН також покращує КФ серед пацієнтів літнього віку із СН [62]. В іншому дослідженні в 50 пацієнтів із тяжкою ХСН оцінювали КФ на момент госпіталізації в клініку (в стані декомпенсації СН) і повторно через 6 тиж на тлі ефективного лікування СН адекватними дозами діуретиків та інгібіторів АПФ. Було показано, що ефективне лікування СН сприяє покращенню КФ, зокрема уваги та зорово-просторової орієнтації [63]. Важливо, що показники уваги в пацієнтів із СН після ефективного лікування виявилися зіставними з контрольною групою; це дало змогу зробити припущення, що КД при ХСН може бути зворотною, принаймні частково. Як зазначалося вище, порушення КФ у хворих із СН покращується після кардіотрансплантації [21, 22]. У невеликому дослідженні, що включило 36 пацієнтів із ХСН II-III ФК за NYHA і в ході якого вивчали вплив зовнішньої контрапульсації на КФ, було зафіксовано поліпшення в групі лікування в розпізнаванні ($p=0,011$), увазі ($p=0,02$) та виконавчій функції ($p=0,012$) [64]. Водночас у пацієнтів з імплантованим

кардіовертером-дефібрилятором (ІКД) рівень депресії/тривоги та стан КФ були зіставні з такими в пацієнтів подібної клінічної когорти, але без ІКД [65].

Крім того, досліджували фізичну активність з точки зору підходу, що потенційно здатний покращити КФ у хворих на ХСН. У вибірці з 20 пацієнтів із ХСН III ФК за NYHA та ФВ $<35\%$, середній вік яких становив 63 роки, участь у спеціальній тренувальній програмі, що тривала 40 хв, 2 рази на тиждень протягом 18 тиж, була асоційована з поліпшенням показників уваги та швидкості психомоторних реакцій порівняно з групою контролю [66].

«Специфічні» засоби терапевтичного впливу на КД, які можна застосовувати в пацієнтів із ХСН, включають низку «судинно-активних» препаратів, що чинять вазодилатуючу дію та поліпшують мікроциркуляцію, а також нейрометаболічні засоби, які покращують функцію нейронів ГМ. Утім, до останнього часу наукові дані щодо їх застосування в пацієнтів із ХСН з метою лікування КД були практично відсутні.

З метою оцінки когнітивних порушень нами було обстежено 94 пацієнти з ХСН і зниженою ($<40\%$) ФВ ЛШ, що розвинулася внаслідок ІХС (у 77% випадків) або дилатаційної кардіоміопатії (17%). Серед обстежених переважали чоловіки (84%), пацієнти III-IV ФК за NYHA (64%). Супутня АГ спостерігалася в 71% випадків, перенесений ІМ – у 35%, постійна чи персистуюча форма фібриляції передсердь – у половини хворих (52%).

Усім пацієнтам було проведено загально-клінічне обстеження, рутинні лабораторні аналізи, електрокардіографію у 12 відведеннях, ехокардіографію за стандартною методикою; застосовані стандартні методи психологічного тестування: коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE); проба Шульге; оцінювання рівня тривоги та депресії за допомогою шкали HADS; оцінювання якості життя за опитувальником The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); самооцінка пацієнтами побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка; імуноферментні аналізи (визначення рівня інтерлейкіну-6, NTproBNP, інсуліну); ультразвукова діагностика вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією. КД діагностували за наявності ≤ 26 набраних балів за шкалою MMSE. Статистичну обробку інформації проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics v. 22.0. Були використані методи описової статистики, дисперсійний аналіз ANOVA, кореляційний аналіз Спірмена.

Згідно з даними тесту MMSE КД було виявлено в 60 пацієнтів (63,8%). Порівняння зазначених груп за клініко-інструментальними показниками показало, що вони не відрізнялися за індексом маси тіла (ІМТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), величиною ФВ ЛШ, рівнями натрійуретичного пептиду (NTproBNP) та гемоглобіну крові (Hb) (табл. 1). Натомість пацієнти з КД виявилися достовірно старшими за віком, мали нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і характеризувалися істотно більшим ступенем порушення ендотеліальної вазодилататорної відповіді (табл. 1). Окрім того, пацієнти з когнітивними порушеннями мали гіршу толерантність до фізичного навантаження за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, більш низький рівень побутової фізичної активності (індекс Університету Дюка), гіршу якість життя за анкетною MLHFQ та більшу кількість балів за шкалою депресії HADS-D (табл. 1).

Порівняння груп із відсутністю та наявністю КД продемонструвало, що серед останніх достовірно частіше траплялися порушення ниркової функції (ШКФ <60 мл/хв) (p=0,016), супутня гіпертонічна хвороба (p=0,013), ІМ в анамнезі (p=0,05), а також клінічно значущі депресивні прояви

(HADS-D >10 балів) (p=0,006). Крім того, КД асоціювалася з тяжчим ФК за NYHA (p=0,003).

Кількість балів за шкалою MMSE прямо корелювала з дистанцією 6-хвилинної ходьби (r=0,338; p=0,001), ШКФ (r=0,295; p=0,004) та обернено – зі ступенем погіршення якості життя за анкетною MLHFQ (r=-0,268; p=0,018), віком (r=-0,492; p=0,0001) та кількістю балів за шкалою HADS-D (r=-0,256; p=0,013).

З огляду на доведену роль послаблення холінергічних впливів і порушення функції ендотелію у формуванні когнітивних порушень (див. вище) було вирішено з’ясувати, якою мірою терапевтичний вплив на зазначені ланки патогенезу останніх може виявитися корисним у їх подоланні в пацієнтів із ХСН. З цією метою ми застосували інноваційну комбіновану лікарську форму у вигляді поєднання мельдонію та гамма-бутиробетаїну – ГББ (Капікор). У виконаних раніше пілотних дослідженнях було показано, що в пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ІХС зі стенокардією, перенесеним ІМ, супутніми АГ, ЦД) та істотними порушеннями ендотеліальної функції її застосування в разовій дозі 2 таблетки (мельдонію 360 мг і ГББ 120 мг) за даними тесту з реактивною гіперемією супроводжується

Таблиця 1. Клініко-інструментальні показники в пацієнтів із ХСН із порушеною (I) та збереженою (II) КФ			
Показники	I (MMSE ≤26 балів) N=60 (63,8%)	II (MMSE ≥27 балів) N=34 (36,2%)	p
Вік (роки)	63,133 (±1,2768)	52,735 (±2,1874)	0,0001
ІМТ (кг/м²)	27,8073 (±0,74171)	27,915 (±0,91242)	0,929
ЧСС за 1 хв	95,550 (±2,4333)	93,353 (±3,2542)	0,589
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	126,667 (±2,8116)	118,67 (±2,7871)	0,066
ФВ ЛШ (%)	27,045 (±0,9198)	27,750 (±1,3338)	0,657
ШКФ (мл/хв/1,73 м²)	61,333 (±2,5063)	75,676 (±3,8491)	0,002
NTproBNP (нг/дл)	827,1095 (±211,32016)	534,3276 (±89,87329)	0,210
Hb (г/л)	137,017 (±2,0493)	138,647 (±2,7682)	0,635
Дистанція 6-хвилинної ходи (м)	315,229 (±15,1388)	371,529 (±25,2139)	0,044
Індекс фізичної активності Університету Дюка (бали)	19,1187 (±1,47360)	29,4956 (±3,34890)	0,002
Якість життя за анкетною MLHFQ (бали)	50,217 (±2,6027)	39,853 (±4,5178)	0,035
Бали за шкалою депресії HADS-D	7,417 (±0,5359)	5,559 (±0,7303)	0,042
Ендотеліальна вазодилатація (%)	5,26020 (±0,432593)	7,46056 (±1,059258)	0,013

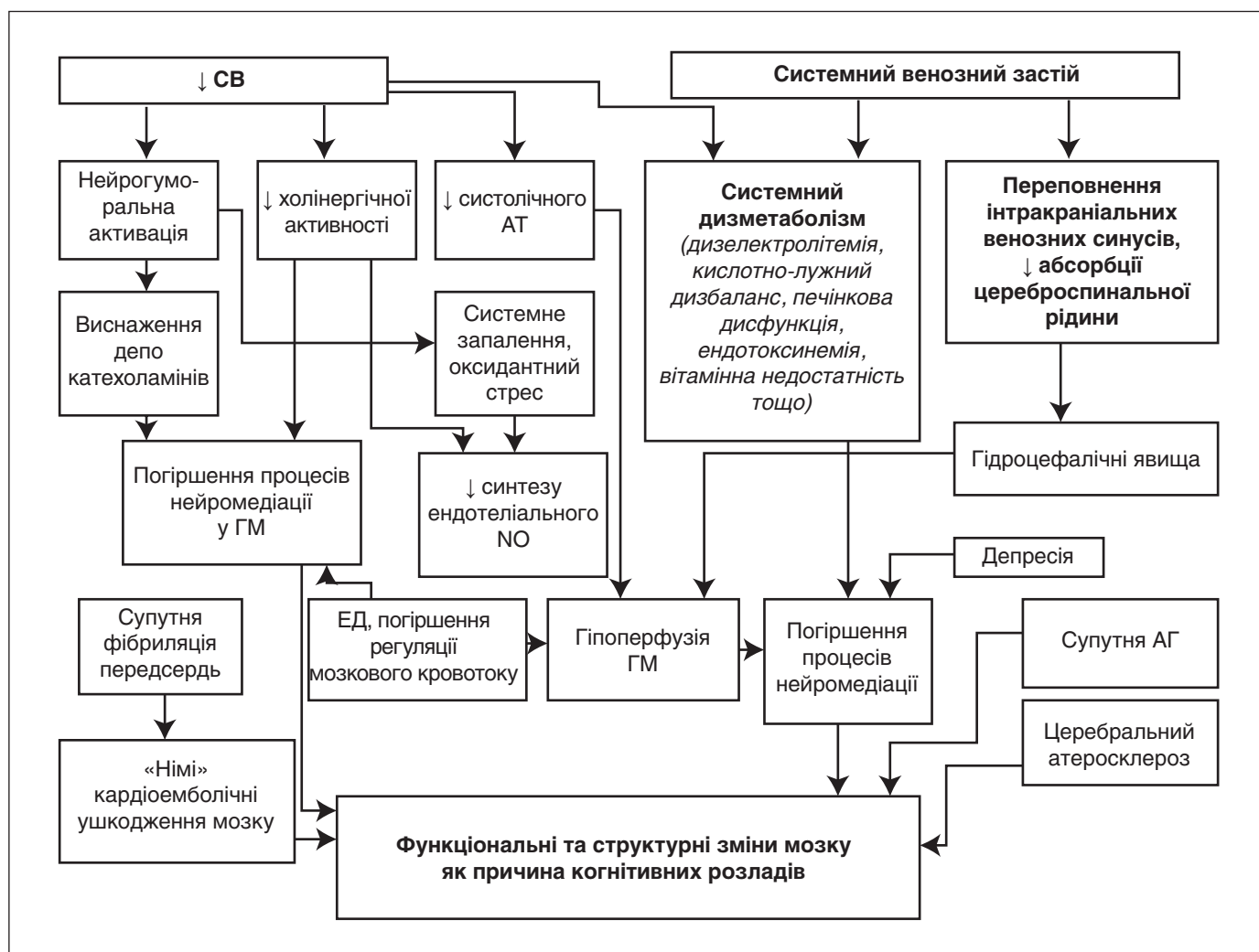


Рис. 1. Потенційні механізми формування КД при ХСН

швидким і вираженим (на 80% від вихідного впродовж першої години) збільшенням ендотелійзалежної вазодилаторної відповіді, у тому числі трансформації останньої з прогностично вкрай несприятливої – парадоксальної на адекватну [67]. Механізм описаного ефекту полягає в посиленні синтезу ендотеліальними клітинами NO внаслідок стимулювання локалізованих у них ацетилхолінових (мускаринових) рецепторів складними ефірами ГББ [68].

Капікор призначали в дозі 2 таблетки 3 рази на добу (кожні 8 год) упродовж 4 тиж, приєднуючи його до стандартного підтримувального лікування ХСН (інгібітор АПФ, бета-блокатор, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретик). Структуру базового лікування ХСН і дозу відповідних ліків не змінювали впродовж зазначеного періоду спостереження.

Обстеження пацієнтів наприкінці 4-тижневого прийому Капікору дало змогу констатувати статистично достовірне покращення КФ за всіма

застосовуваними тестами – MMSE, тесту Шульте (рис. 2, 3). При цьому достовірно зменшувався ступінь порушення якості життя пацієнтів, про що свідчило достовірне зниження суми балів за шкалою анкети MLHFQ – (із $42,2 \pm 4,6$ до $39,6 \pm 5,0$; $p=0,029$). Зазначені ефекти асоціювалися з істотним зростанням магнітуди ендотелійзалежної вазодилаторної відповіді (рис. 4).

Підсумовуючи вищевикладене, можна констатувати, що КД тісно пов'язана з патофізіологічними механізмами синдрому ХСН і являє собою комплексну самостійну клінічну проблему. Поряд із належним стандартним лікуванням, спрямованим на покращення стану кровообігу в пацієнтів із ХСН, покращенню КФ при цьому синдромі, з огляду на патогенетичні передумови та наявні пілотні дані, може сприяти спрямований терапевтичний вплив на порушену ендотеліальну функцію. Важливість подальшого вивчення ефективності «ендотеліймодуючої» стратегії при ХСН

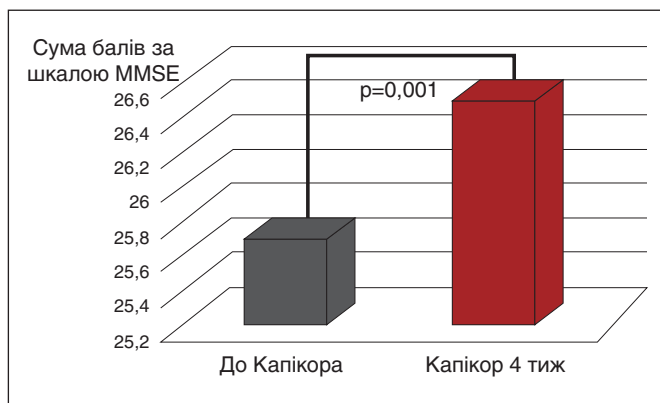


Рис. 2. Динаміка показника КФ (шкала MMSE) у пацієнтів із ХСН на тлі 4-тижневої терапії препаратом Капідор

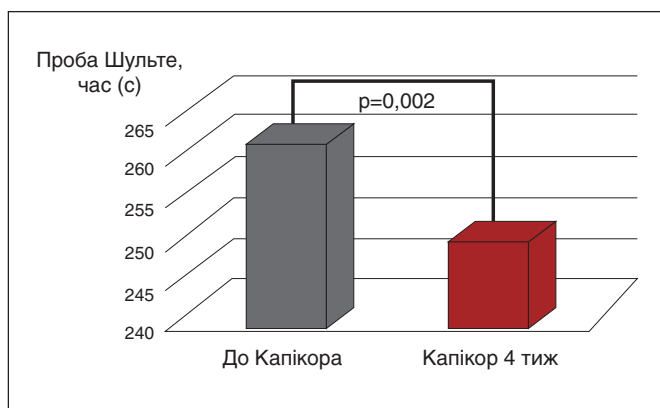


Рис. 3. Динаміка часу виконання тесту Шульте в пацієнтів із ХСН на тлі 4-тижневої терапії препаратом Капідор

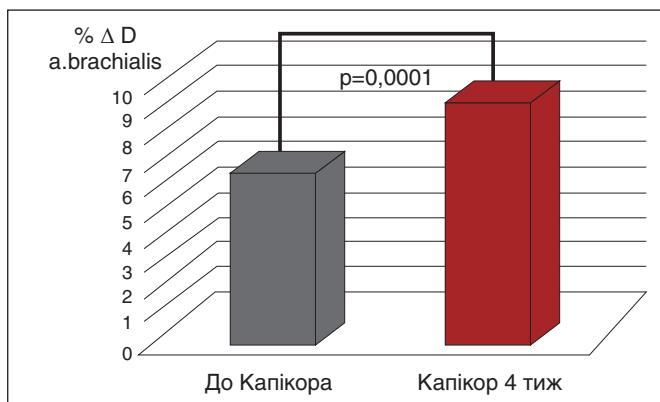


Рис. 4. Динаміка ендотеліальної вазодилаторної відповіді в пацієнтів із ХСН на тлі 4-тижневої терапії препаратом Капідор

обґрунтовується не тільки наявними даними щодо покращення неврологічних функцій на тлі застосування препарату Капідор при цереброваскулярних захворюваннях [69, 70] та отриманими нами результатами, а й даними кількох клінічних досліджень щодо антиішемічної ефективності зазначеного препарату при ІХС, оприлюдненими останнім часом [71-73].

Література

1. Zuccala G., Cattel C., Manes-Gravina E., et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997; v. 63: p. 509-512.
2. Bennett S.J., Sauve M.J. Cognitive deficits in patients with heart failure: A review of the literature. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2003; 18 (3): 219-242.
3. Дамулін І.В. Дисциркуляторна енцефалопатія: патогенетическіе, клініческіе, терапевтіческіе аспекти // *Трудний пацієнт*. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 11-14.
4. Vogels R.L.C., Scheltens P., Schroeder-Tanka J.M. and Weinstein H.C. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *European Journal of Heart Failure*, 2007; vol. 9, no. 5: p. 440-449.
5. Vogels R.L.C., Oosterman J.M., Van Harten B., et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007; vol. 55, no. 11: p. 1764-1770.
6. Рачін А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю. Хроническая ишемия головного мозга: от правильной диагностики к адекватной терапии. – *ПМЖ*. – 2015. – № 12. – С. 694-698.
7. Bauer L.C., Johnson J.K. and Pozehl B.J. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2011; vol. 23, no. 11: p. 577-585.
8. Trojano L.R., Incalzi A., Acanfora D., et al. Cognitive impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *Journal of Neurology*, 2003; vol. 250, no. 12: p. 1456-1463.
9. Zuccala G., Onder G., Marzetti E., et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *European Heart Journal*, 2005; vol. 26, no. 3: p. 226-233.
10. Dardiotis E., Giamouzis G., Mastrogiannis D., et al. Cognitive impairment in heart failure. *Cardiology Research and Practice*, 2012; vol. 20: p. 22-31.
11. Floras I.S. Alterations in the sympathetic nervous systems in heart failure. In: *Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease* / Ed. Mann D.L., 2nd edition, 2004, p. 254-278.
12. Захаров В.В., Дамулін І.В., Яхно Н.Н. Медикаментозна терапія деменції // *Клін. фармакологія і терапія*. – 1994. – № 3. – С. 69-75.
13. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 2006; v. 52: p. 3-13.
14. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. – М.: ГеотарМед. – 2003. – С. 150.
15. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении // *Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей)* / Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. – М., 2001. – С. 242-261.
16. Чистик Т.В. Холинергическая стратегия в лечении когнитивных нарушений при старении // *Міжнародний неврологічний журнал*. – № 2 (72). – 2015. – С. 147-152.
17. Скоромец А.А. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания. – М., 2005. – С. 16.
18. Brunner-La Rocca H.P., Esler M.D., Jennings G.L., et al. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; v. 22: p. 1069-1079.
19. Eisenhofer G., Friberg P., Rundqvist B., et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*, 1996; v. 93: p. 1667-1676.
20. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. – М., 2005. – С. 9.
21. Bornstein R.A., Starling R.C., Myerowitz P.D., et al. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol. Scand.* 1995; 91: 260-265.
22. Roman D.D., Kubo S.H., Ormaza S., et al. Memory improvement following cardiac transplantation. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1997; 19: 962-967.
23. Jefferson A.L., Himali J.J., Beiser A.S., et al. Cardiac index is associated with brain aging. *The Framingham Heart Study. Circulation*, 2010; 122: 690-697.
24. Jefferson A.L., Poppas A., Paul R.H., et al. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol. Aging*. 2007; v. 28: p. 477-483.
25. Georgiadis D., Sievert M., Cencetti S., et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur. Heart J.* 2005; v. 21: p. 407-413.
26. Шмырев В.И., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В. Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. – *Кремль. медицина. Клинический вестник*. – 3-2013. – С. 47-52.
27. Zuccala G., Onder G., Pedone C., et al. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. *Neurology*, 2001; 57: 1986-1992.
28. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*, 1998; 98: 2652-2655.
29. Drexler H., Hornig B., Landmesser U. Alterations in the peripheral circulation in heart failure. In: *Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease* / Ed. Mann D.L., 2nd edition, 2004, p. 279-290.

30. Vane J., Enggard E., Batting R. Regulatory function of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1999; 323: 27-36.
31. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. И.Н. Петрищева. — Санкт-Петербург, 2003. — 184 с.
32. Onder R.M., Barutcuoglu B. The Endotelium. Milano, 2006, 149 p.
33. Carnici G.G., Savarese G., Akmedov A., et al. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Europ. Heart J.* 2015; vol. 36: p. 3392-3403.
34. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, 2005; vol. 111: p. 363-368.
35. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; vol. 51 (10): p. 997-1002.
36. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; vol. 34: p. 3175-3181.
37. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L., et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, 2009; vol. 120: p. 502-509.
38. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания // Укр. кардіол. журнал. — 2013. — № 4 (додаток). — С. 165-166.
39. Berrazuela J.R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M.T., et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur. J. Heart Failure*, 2010; vol. 12: p. 477-483.
40. Fisher D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardi transplantation, or death. *Europ. Heart J.* 2005; 26: 65-69.
41. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 1994. — Vol. 223 (3). — P. 719-726.
42. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor / J. Dulak, A. Jozkowicz, A. Dembinska-Kiec // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 659-666.
43. Coce J. Nitric oxide and angiogenesis / J. Coce, D. Losordo // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 81-96.
44. Shantsila E., Wrigley B.J., Blann A.D., et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart Failure*, 2012; vol. 14: p. 873-881.
45. Буквальцев В.И., Камышова Т.В., Спасская М.Б. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции // Клиническая фармакология. — 2002. — Т. 11. — № 5. — С. 30-32.
46. Mann D.L. Activation of inflammatory mediators in heart failure. In: *Heart Failure: Companion to Braunwald's heart disease* / Ed. Mann D.L., 2nd edition, 2004, p. 163-184.
47. Munzel T., Gori T., Kearney I.F. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Europ. Heart J.* 2015; v. 36: p. 2555-2564.
48. Дамулин И.В., Антоненко Л.М. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.mscicor.ru/neurology/pdf/met_20081.pdf. Загл. с экрана (18.02.17).
49. Michael J. Angel. Metabolic Encephalopathies. *Neurol. Clin.* — Nov. 2011. — Vol. 29, is. 4. — P. 837-882.
50. Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные проблемы науки и образования. — № 5. — 2012. — 10 с.
51. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // *Consilium Medicum*, 2009; 11 (2): 55-61.
52. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю. Хроническая ишемия головного мозга: от правильной диагностики к адекватной терапии. — РМЖ. — 2015. — № 12. — С. 694-698.
53. Pierson D.J. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. *Respiratory care*. Jan. 2000; vol. 45, no. 1: p. 39-53.
54. Pizzi C., Manzoli L., Mancini S., Costa G.M. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Europ. Heart J.* 2008; v. 29: p. 1109-1116.
55. Pasic J. Cytokines in depression and heart failure / J. Pasic, W.C. Levy, M.D. Sullivan // *Psychosomatic Medicine*. — 2003. — № 65 (2). — P. 181-193.
56. Vaccarino V. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure / V. Vaccarino, S.V. Kasl, J. Abramson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2000. — № 38 (1). — P. 199-205.
57. Hajduk A.M. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clinical Epidemiology*, 2013; 5: 405-415.
58. Martje H.L., van der Wal, Tiny Jaarsma, Dirk J. van Veldhuisen. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *The European Journal of Heart Failure*, 2005; 7: 5-17.
59. Gaviria M., Pliskin N., Kney A. Cognitive impairment in patients with advanced heart failure and its implication on decision-making capacity. *Congest Heart Fail.* 2011; 17: 175-179.
60. Dickson V.V., Tkacs N., Riegel B. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am. Heart J.* 2007; 154: 424-431.
61. Zuccala G., Pedone C., Cesari M., et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*, 2003; 115: 97-103.
62. Laudisio A., Marzetti E., Pagano F., et al. Digoxin and cognitive performance in patients with heart failure: a cohort, pharmacoepidemiological survey. *Drugs and Aging*, 2009; vol. 26, no. 2: p. 103-112.
63. Almeida O.P., Tamai S. Clinical treatment reverses attentional deficits in congestive heart failure. *BMC Geriatrics*, 2001, vol. 1, article 2.
64. Kozdag G., Iseri P., Gokce G., et al. Treatment with enhanced external counterpulsation improve cognitive functions in chronic heart failure patients. *Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2013; 41: 418-428.
65. Garnero S., Pomero A., Vallauri P., et al. The implantable cardioverter defibrillator in congestive heart failure patients in primary prevention: assessment of neuropsychological impact. 2014 Aug; 62 (4): 321-6.
66. Tanne D., Freimark D., Poreh A., et al. Cognitive functions in severe congestive heart failure before and after an exercise training program. *Int. J. Cardiol.* 2005; 103: 145-149.
67. Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Ільницька М.Р., Вайда Л.С. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини // Кровообіг та гемостаз. — 2015. — № 1-2. — С. 5-6.
68. Сяксте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвиньш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора — оригинального регулятора эндотелиальной функции // *Медицинские перспективы*. — 2012. — Том XVII. — 2-С. 1-7.
69. Кузнецова С.М. Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. — 2016. — Том. 4, № 1. — С. 80-88.
70. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Мищенко В.Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2015. — № 5 (75). — С. 37-46.
71. Корж А.Н., Краснокутский В.С., Васильев Н.Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных с хронической ишемической болезнью сердца // *Серце і судини*. — 2015. — № 2. — С. 50-55.
72. Родіонова В.В. Ефективність застосування препарату Капікор в комплексному лікуванні хронічної ішемічної хвороби серця // *Тези доповідей науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування»*, м. Київ, 12 листопада 2015 року. — С. 25-26.
73. Соломенчук Т.М. Оптимізація лікування хворих на прогресуючу стенокардію: можливості метаболічної терапії // *Кардіологія: от науки к практике*. — 2016. — № 3 (22). — С. 89-104. ■

Периферична міопатія як терапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков, Л.П. Парашенюк

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

Процеси, що відбуваються в скелетних і дихальних м'язах при хронічній серцевій недостатності (ХСН), відіграють надзвичайно важливу роль у патофізіології цього синдрому, впливаючи не тільки на формування відповідної клінічної симптоматики, а й на його прогресування та клінічний прогноз.

Основною структурно-функціональною одиницею міоцитів поперечно-смугастих м'язів є міофібрили, які забезпечують акт їх скорочення, використовуючи для цього аденозинтрифосфору кислоту (АТФ), що утворюється, як і в міокарді, з двох джерел — вуглеводів (переважно глюкози) та жирних кислот [1].

У дорослої людини поперечно-смугасті м'язи представлені трьома основними типами міофібрил — І, ІІа та ІІб, структурно-функціональна відмінність яких визначається ізоформами так званих тяжких ланцюгів локалізованого в них скорочувального білка — міозину [2]. Порівняно з І типом міофібрил волокна ІІб типу утворюють АТФ анаеробним (без участі кисню) шляхом ензиматичного перетворення глюкози, використовують продуковану енергію швидко, швидко ж скорочуються та «задіяні» за фізіологічних умов при виконанні коротких високоінтенсивних м'язових зусиль, для яких характерне швидке настання втоми. Останнє визначається не тільки швидким використанням АТФ, а й значно меншою продуктивністю гліколітичного (анаеробного) шляху її утворення порівняно з окислювальним шляхом (аеробним). Тип ІІа міофібрил характеризується як проміжний, оскільки міофібрили цього типу використовують одночасно обидва, окислювальний та анаеробний, шляхи утворення енергії й здатні забезпечувати як швидке (більшою мірою), так і повільне скорочення [2]. У нормі в скелетних м'язах (СМ) домінують міофібрили І типу [3], а ІІа тип переважає в діафрагмі [4].

При ХСН унаслідок зниження насосної спроможності серця обмежується можливість зростання серцевого викиду під час виконання фізичного навантаження, що теоретично є базовою передумовою для невідповідності перфузії СМ їхнім функціональним потребам. Утім, цей механізм є актуальним лише для пацієнтів

із незворотною тяжкою ХСН (стадія D, фінальна, за класифікацією Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (АНА) — ACC/АНА) [5]. За сучасними уявленнями, основною причиною гіперперфузії СМ при ХСН є істотне обмеження вазодилаторного резерву периферичних артерій на тлі дезадаптивних судинних ефектів, спричинюваних нейрогуморальною активацією (індуковані ангіотензином ІІ та норадреналіном вазоконстрикція й ремоделювання артерій і особливо пригнічення вазодилаторної функції ендотелію) [6-9]. Як наслідок, якщо під час виконання пікового фізичного навантаження кровоток у нижніх кінцівках у здорових осіб може збільшуватися майже у 20 разів, то в пацієнтів із ХСН — лише у 2-3 рази [6, 10]. Необхідно додати, що енергетичній недостатності СМ сприяє їхня інсулінорезистентність [11], яка спостерігається майже в половині хворих на ХСН за відсутності цукрового діабету [12].

Наслідком гіперперфузії (і в багатьох випадках — інсулінорезистентності) СМ при ХСН є їхня хронічна енергетична недостатність у вигляді виснаження в міоцитах, за даними магнітно-резонансної (МР) спектроскопії, пулу креатинфосфату та зростання внутрішньоклітинної концентрації лактату внаслідок активації анаеробного шляху утворення АТФ [13, 14]. Паралельно відбувається пригнічення активності ензимів, які забезпечують аеробний (окислювальний) шлях енергетичного метаболізму [15, 16], що поєднане з відповідною трансформацією структурно-функціонального фенотипу СМ у вигляді зменшення в них кількості мітохондрій, загальної площини мітохондріальних крист [17] і збільшення порівняно з нормою кількості гліколітичних міофібрил ІІ типу з одночасним зменшенням кількості міофібрил І типу [18, 19]. Зростання внаслідок накопичення лактату концентрації водневих іонів спричиняє дисфункцію кальцієвого насоса (Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматичного ретикулуму), який забезпечує узгодження між процесами розслаблення та скорочення міофібрил [20].

Клінічним відображенням зазначених змін є зниження сили й витривалості периферичних м'язів у пацієнтів із ХСН, яке корелює з функціональним класом (ФК)

Застосування екзогенного фосфокреатину сприяє зниженню загальної смертності в 3 рази у пацієнтів з ІХС, ХСН і кардіохірургічних пацієнтів, тобто осіб з гострим і хронічним ішемічним пошкодженням міокарда



Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis¹
Giovanni Landoni¹², Alberto Zangrillo, Vladimir V. Lomivorotov, Valery Likhvantsev, Jun Ma, Francesco De Simone and Evgeny Fominskiy
1. Supplement to Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. VOL 30S1 EACTA 2016, S1-S50.
² Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ³ Vita-Salute San Raffaele University of Milan, Italy.

Схема призначення Неотону

Table with 6 columns: Нозологічна форма, Разова доза (мг), Шлях введення, Кратність введення, Тривалість введення препарату, Примітка. It details dosing and administration for various cardiac conditions like acute myocardial infarction, intraoperative ischemia, and heart failure.

Інформація про препарат*

Показання
• Інтраопераційна ішемія міокарда.
• Інтраопераційна ішемія кінцівок.
• Метаболічні розлади міокарда при гіпоксії:
- міокардіосклероз;
- «старече серце»;
- кардіоміопатія в результаті гіпертензії;
- хронічна ішемічна кардіоміопатія.
• Комплексна терапія:
- гострого інфаркту міокарда;
- гострої й хронічної серцевої недостатності;
- гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії, а також гіпоксичних, ішемічних, травматичних і токсичних уражень центральної нервової системи.
Побічні реакції. В окремих випадках спостерігалось помірне та короточасне зниження артеріального тиску при швидкій внутрішньовенній ін'єкції препарату у дозах, які перевищують 1 г. Також повідомлялося про окремі випадки розвитку анафілактичних реакцій (ангіоневротичний набряк) на введення препара-

рату пацієнту з гіперчутливістю до інших препаратів.
Протипоказання. Індивідуальна гіперчутливість до препарату. Препарат у високих дозах (5-10 г на день) протипоказаний хворим із хронічною нирковою недостатністю.
Склад: діюча речовина: 1 флакон містить 1 г натрію фосфокреатину.
Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Фосфокреатин. Код АТС C01E B06.
Фармакологічні властивості. Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми, збереженням клітинного пулу аденоєвих нуклеотидів, яке забезпечується через інгібування ферментів, які приймають участь у контролі катаболізму нуклеотидів, а також через інгібування розкладу фосфоліпідів в ішемічному міокарді та за рахунок покращання мікроциркуляції в ішемічній ділянці, які відбуваються за рахунок інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Відпускається за рецептом.
Виробник. Альфа Вассерманн С.п.А. / Alfa Wassermann S.p.A.



Місцезнаходження. Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.
* Повну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату.

за NYHA, зумовлює скарги на слабкість і спричиняє зменшення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) за даними функціональних тестів [21–23].

Активация при навантаженнях анаеробного метаболізму в СМ, яка супроводжується швидким настанням лактоацидозу, за механізмом метаборефлексу (синонім — ергоорефлекс) спричиняє підвищення центрального симпатичного тону, внаслідок чого можливе збільшення адренергічних вазоконстрикторних стимулів із відповідним зменшенням кровотоку в нижніх кінцівках [24]. У такий спосіб метаболічні зміни в СМ, пов'язані з їхньою енергетичною недостатністю, замикають відповідне «хибне коло» нейрогуморальних і метаболічних чинників при ХСН-індукованій периферичній міопатії. З другого боку, зазначена активация анаеробної складової метаболізму СМ із виникненням лактоацидозу навіть за помірного навантаження через той самий метаборефлекторний механізм стимулює дихальний центр, унаслідок чого збільшується частота дихальних рухів і глибина дихання [25]. За допомогою МР-спектроскопії у пацієнтів із ХСН продемонстровано обернений кореляційний зв'язок між рівнем локального рН у СМ та об'ємом вентиляції легень за 1 хв під час виконання фізичного навантаження [26]. Отже, дизметаболізм СМ під час виконання фізичного навантаження є одним із чинників задишки при ХСН [25].

Іншим кардинальним напрямом негативного впливу нейрогуморальної активації на процеси в СМ при ХСН є стимулювання в них ангіотензином II, а також певною мірою норадреналіном, оксидантного

(вільнорадикального стресу) [5, 27]. Утворювані в надмірній кількості вільні радикали стимулюють локальну експресію в міоцитах індукцйбельної NO-синтази (iNOS) — ензиму, за допомогою якого утворюється оксид азоту в патогенних (цитотоксичних) концентраціях [28]. Одним із важливих механізмів негативного впливу продукованого за допомогою iNOS оксиду азоту на скелетно-м'язові міоцити є пригнічення активності мітохондріальної креатинкінази — ферменту, що відповідає за транспорт синтезованої в мітохондріях енергії у вигляді фосфокреатину в цитозоль клітин [29], що, відповідно, поглиблює їхній енергодефіцит.

Через підвищення активності iNOS у макрофагах оксидантний стрес виступає тригером іншого важливого механізму ураження СМ при ХСН — системного запалення низької інтенсивності у вигляді зростання продукції макрофагами прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкінів 1 та 6 [30]. Наслідками згаданого низькоінтенсивного запалення в СМ є інтенсифікація процесів деградації скелетно-м'язових протеїнів поряд із пригніченням синтезу останніх [5]. Окрім запальної реакції, ще однією причиною змін при ХСН білкового обміну катаболічного спрямування в СМ є недостатня навантажувальність (англ. disuse) останніх унаслідок зниження фізичної активності пацієнтів [31]. У результаті поступово розвивається атрофія та спостерігається зниження маси СМ (саркопенія), що фундаментально притаманне синдрому ХСН і маніфестується в частини пацієнтів типовими ознаками кахексії [32].



Рис. 1. Причини, опосередковуючі фактори та наслідки периферичної міопатії при ХСН

Діафрагма, котра є основним дихальним м'язом, не лишається «осторонь» патологічних процесів, які відбуваються в поперечно-смугастій мускулатурі при ХСН. Особливостями діафрагми порівняно з м'язами кінцівок є її вельми потужна васкуляризація [33] й домінування в нормі проміжного (ІІа) типу міофібрил [4], що потенційно має забезпечувати їй більші адаптивні можливості в умовах ХСН. Більше того, при ХСН у діафрагмі відбуваються зміни з боку міофібрилярного апарату – протилежні тим, що спостерігаються при ХСН у СМ, а саме – збільшення кількості міофібрил І (аеробного) та зменшення кількості міофібрил ІІб (анаеробного) типів із відповідним зростанням активності окислювальних ензимів і пригніченням активності ензимів гліколітичних [34, 35]. Утім, попри наведені структурно-функціональні особливості та адаптаційні реакції діафрагми при ХСН, у ній урешті-решт розвиваються зміни, подібні до тих, що відбуваються в периферичних м'язах. Це, ймовірно, пов'язано зі значним, перманентним за своїм характером навантаженням, яке на неї припадає. У діафрагмі таких пацієнтів поступово розвивається енергетична недостатність, знижується функція мітохондрій, у тому числі зменшується експресія згаданої вище мітохондріальної креатинкінази, спостерігаються атрофічні зміни [5, 36]. У результаті знижуються як сила скорочень, так і витривалість дихальної мускулатури [37, 38], що вважається передумовою до компенсаторного збільшення частоти дихальних рухів [39]. Продемонстрована достовірна лінійна кореляція між показниками функції дихальної мускулатури та вираженістю задишки за шкалою Борга під час виконання стандартного (25 Вт) фізичного навантаження [39].

Усе викладене вище свідчить про те, що периферична міопатія при ХСН являє собою складний патофізіологічний феномен, який реалізується в таких його головних клінічних проявах, як зниження ТФН та поступово прогресуюча втрата маси СМ. Клінічна значущість цього феномена підкріплюється даними щодо прямого зв'язку між ступенем дисфункції м'язів нижніх кінцівок і наступною смертністю пацієнтів із ХСН при тривалому спостереженні (рис. 2) [40, 41].

Наразі цілісної стратегії, спрямованої на уповільнення прогресування периферичної міопатії при ХСН, не існує. Втім, на сьогодні накопичено певні дані щодо ефективності окремих фармакологічних і немедикаментозних підходів до покращення ТФН і зменшення інших проявів периферичної міопатії при ХСН. З-поміж стандартних рекомендованих при ХСН фармакологічних засобів позитивний терапевтичний вплив на механізми та прояви периферичної міопатії справляють блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС). Тривала – впродовж 6 міс – терапія пацієнтів із ХСН як інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), так і сартаном супроводжувалася достовірним зростанням

ТФН і асоціювалася (за даними повторних біопсій СМ) нормалізацією в останніх співвідношення типів міофібрил у вигляді достовірного збільшення кількості волокон І (аеробного) типу з відповідним зменшенням кількості гліколітичних волокон ІІб типу; зазначені зміни корелювали зі ступенем приросту пікового фізичного навантаження [42]. В іншому дослідженні зростання м'язової витривалості пацієнтів із ХСН на тлі терапії інгібітором АПФ корелювало з ефектом збільшення кількості мітохондрій у міофібрилах на тлі зазначеного лікування [43]. Як потенційні механізми вищезгаданого впливу блокаторів РАС на стан СМ при ХСН обговорюють їх здатність збільшувати кровоток у СМ завдяки вазодилаторному ефекту [44], а також пригнічувати гуморальну ланку імунізапальної відповіді [45].

За даними відповідного метааналізу, бета-блокатори при ХСН загалом не впливають у таких пацієнтів на симптоматику з боку СМ (слабкість, втомлюваність) [46]. З другого боку, відомо, що селективні бета-блокатори не підвищують ТФН у таких пацієнтів [47, 48]. Утім, досвід застосування карведилолу – бета-блокатора з вазодилаторними властивостями й антиоксидантною дією [49] – засвідчує його здатність збільшувати дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою, максимальну довільну силу м'язів нижніх кінцівок [50], підвищувати «суху» м'язову масу [51], що поєднується зі збільшенням на тлі його застосування ендотеліальної судинорозширювальної відповіді та швидкості кровотоку в тильній артерії стопи [52].

Аеробні фізичні тренування в пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у вигляді контрольованого регулярного виконання навантажень невисокої інтенсивності покращують ендотеліальну функцію, функцію ЛШ, підвищують ТФН і поліпшують якість життя [53, 54]. Окрім того, згідно з результатами метааналізу вони знижують ризик госпіталізацій із будь-яких причин, демонструючи тенденцію до зменшення смертності серед пацієнтів із тривалістю спостереження

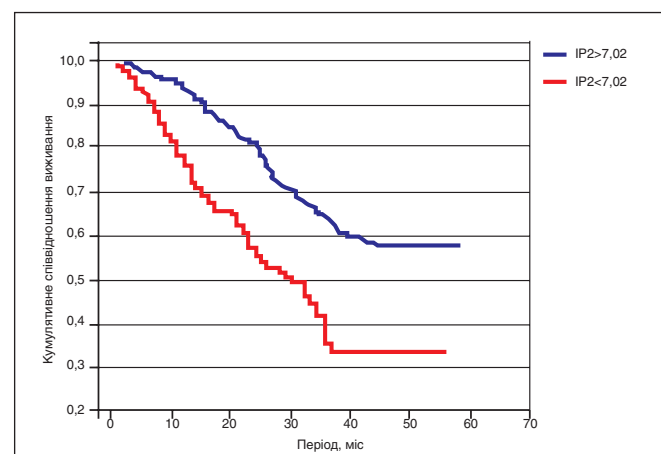


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання хворих на ХСН протягом 3 років залежно від сили м'язів задньої групи стегна [40]

понад 1 рік [55]. Аеробні тренування з різними типами вправ супроводжуються підвищенням параметрів переносимості фізичного навантаження, а також, за даними виконаних у динаміці біопсій СМ, збільшенням кількості міофібрил I типу та щільності мітохондрій, чому відповідає покращення біохімічних індикаторів окислювального метаболізму [56-58]. Більше того, продемонстровано, що фізичні тренування тварин з експериментально змодельованою ХСН та істотно підвищеною експресією в СМ міостатину (м'язового протеїну – провідника катаболічних процесів) нормалізують експресію останнього до рівня, який спостерігався до процедури моделювання ХСН [59]. Широкому впровадженню тренувальних програм при ХСН можуть перешкоджати такі чинники, як брак відповідної медичної інфраструктури й труднощі під час формування прихильності багатьох пацієнтів до участі в таких програмах [5].

Зважаючи на ключову роль енергетичної недостатності скелетних і дихальних м'язів при ХСН, логічним вбачаємо випробування в таких пацієнтів поряд з іншими підходами терапевтичної стратегії, безпосередньо спрямованої на корекцію зазначених порушень енергетичного метаболізму. В цьому аспекті нас зацікавила можливість застосування екзогенного

фосфокреатину з метою покращення клінічної симптоматики та підвищення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів із тяжкою (III-IV ФК за NYHA) ХСН і низькою (<35%) ФВ ЛШ, що отримують оптимізоване стандартне лікування нейрогуморальними антагоністами та діуретиками.

Процес переміщення АТФ, спродукованої в процесі окислювальних реакцій у мітохондріях, крізь мембрану останньої до місць її утилізації в саркоплазмі дістав назву «фосфокреатиновий човник». Ключовим компонентом функціонування останнього є згадувана вище мітохондріальна креатинкіназа (синонім – креатинфосфокіназа), здатна передавати енергію кінцевих фосфатних зв'язків від АТФ до креатину з утворенням фосфокреатину та аденозиндифосфату (АДФ). Швидко дифундуючи з мітохондрій у саркоплазму, фосфокреатин транспортує енергію до місць її споживання (міофібрили, іонні насоси), де локальна креатинкіназа здійснює зворотне перенесення енергії кінцевого фосфатного зв'язку від фосфокреатину до АДФ, забезпечуючи в такий спосіб ресинтез АТФ із фосфокреатину. При цьому креатин, що звільнився, транспортується у зворотному напрямку в мітохондрію [60, 61] (рис. 3).

Окрім зменшення синтезу АТФ у клітинах міокарда та СМ, при СН спостерігається порушення згаданого вище механізму внутрішньоклітинного транспортування енергії, в основі якого лежить пригнічення активності згадуваної вище мітохондріальної креатинкінази [62]. Внутрішньоклітинне співвідношення фосфокреатин/АТФ (у нормі становить 1,7-2,1) розглядається як інтегральний маркер стану енергетичного обміну м'язових клітин, оскільки відображає адекватність як продукції АТФ, так і транспортування енергії в саркоплазму [60]. При ХСН спостерігається зниження цього співвідношення в міокарді пропорційно до її клінічної тяжкості (ФК за NYHA) [63], причому його зниження корелює із загальною смертністю та смертністю від серцево-судинних причин серед таких пацієнтів [64] (рис. 4). Зниження співвідношення АТФ/фосфокреатин спостерігається, за даними МР-спектроскопії, також і в СМ пацієнтів із ХСН, причому часткове відновлення зниженого вмісту фосфокреатину в СМ фіксувалося в них після фізичних тренувань упродовж 8 тиж [65].

Ідея застосування екзогенного фосфокреатину з метою швидкого відновлення його внутрішньоклітинного пулу знайшла своє втілення в низці експериментальних і клінічних досліджень, у ході яких оцінювали його вплив на функцію та електричну стабільність ішемізованого й декомпенсованого міокарда. Узагальнений аналіз результатів таких досліджень демонструє здатність цього засобу обмежувати зону некрозу при інфаркті міокарда, його антиішемічний та антиаритмічний ефекти, спроможність підвищувати систолічну функцію ЛШ у пацієнтів із СН [60].

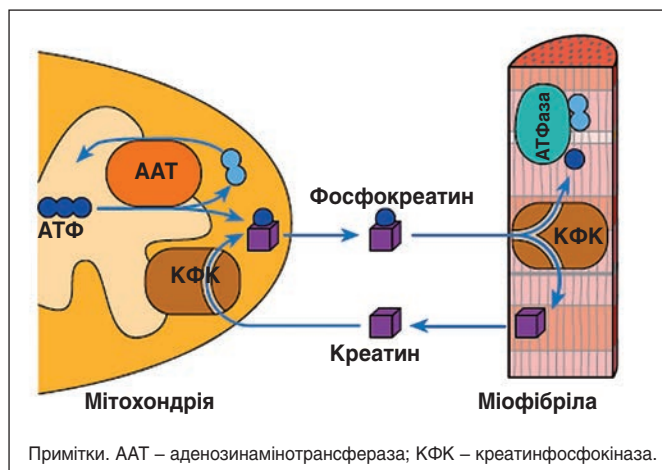


Рис. 3. «Фосфокреатиновий човник»

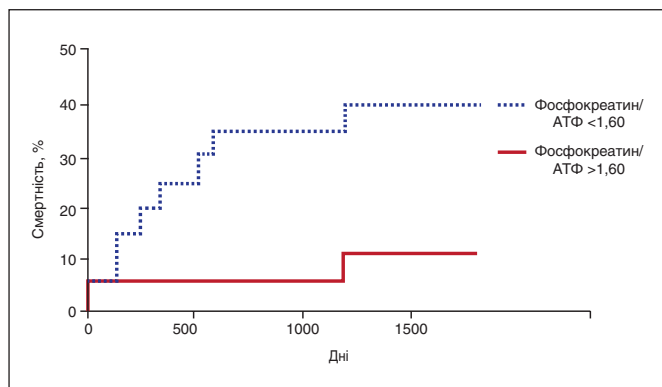


Рис. 4. Співвідношення АТФ/фосфокреатин та рівень смертності

За даними метааналізу, що охопив 32 клінічні дослідження екзогенного фосфокреатину в пацієнтів із ішемічною хворобою серця, ХСН та при кардіохірургічних втручаннях (загалом 3629 хворих), його застосування було асоційоване зі зниженням загальної смертності на 29%, а в рандомізованих дослідженнях за участю пацієнтів із ХСН – на 60% [66].

Наші клінічні спостереження, котрі є частиною започаткованого пілотного дослідження екзогенного фосфокреатину (Неотон) при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, продемонстрували, що внутрішньовенне інфузійне

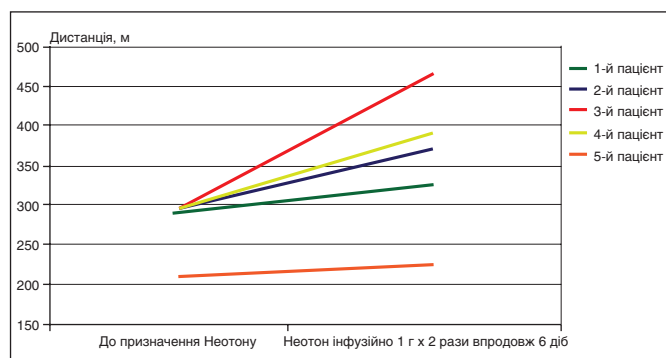


Рис. 5. Індивідуальна динаміка дистанції 6-хвилинної ходьби після 6-денної інфузійної терапії екзогенним креатинфосфатом (Неотон) у пацієнтів із ХСН III ФК за NYHA

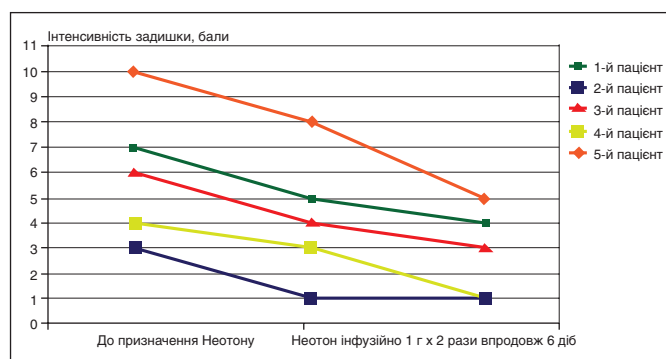


Рис. 6. Індивідуальна динаміка вираженості задишки за шкалою Лікерта після 6-денної інфузійної терапії екзогенним креатинфосфатом (Неотон) у пацієнтів із ХСН III ФК за NYHA

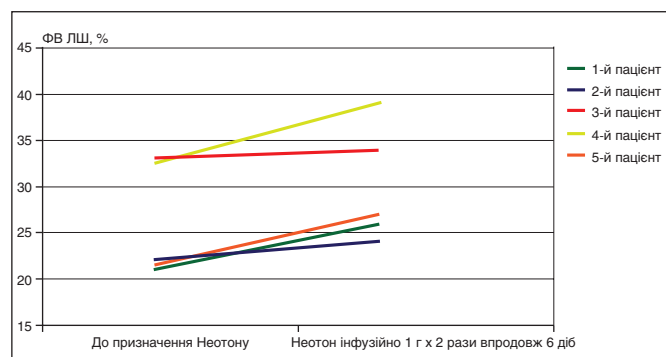


Рис. 7. Індивідуальна динаміка ФВ ЛШ після 6-денної інфузійної терапії екзогенним креатинфосфатом (Неотон) у пацієнтів із ХСН III ФК за NYHA

введення цього засобу в дозі 1000 мг кожні 12 год упродовж 6 діб пов'язане зі збільшенням дистанції ходьби за даними 6-хвилинного тесту та зменшенням вираженості задишки за шкалою Лікерта в усіх обстежених пацієнтів (рис. 5, 6), збільшенням витривалості м'язів-розгиначів нижніх кінцівок за даними відповідного стандартизованого тесту, а також зростанням ФВ ЛШ (у чотирьох випадках із п'яти), що показано на рисунку 7 (ехокардіографічні дані отримані разом із професором О.Г. Несукай та Й.Й. Гірешем). Зазначені попередні дані вбачаються обнадійливими з точки зору перспектив подальшого покращення функціональних можливостей пацієнтів із систолічною ХСН на тлі отримання раніше підібраної стандартної фармакотерапії (інгібітор АПФ / бета-блокатор / антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів / діуретик).

Отже, науковий пошук щодо з'ясування механізмів прогресування периферичної міопатії при ХСН та розроблення нових засобів терапевтичного впливу на цей синдром наразі залишаються надзвичайно актуальними, відтак існує потреба в плануванні проведення нових досліджень у цьому напрямі.

Література

- Kemppainen J., Fujimoto T., Kalliokoski K.K., et al. Myocardial and skeletal muscle glucose uptake during exercise in humans // *J. Physiol.* – 2002. – Vol. 542. – P. 403-412.
- Schiaffino S., Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance // *Physiol. Rev.* – 1996. – Vol. 76. – P. 371-423.
- Sullivan M.J., Green H.J., Coob F.R. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 518-527.
- Lindsay D., Lovegrove C., Dunn M., et al. Histological abnormalities of diaphragmatic muscle may contribute to dyspnoea in heart failure // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86. – P. 515A.
- Le Jemtel T.H., Mancini D.M. Alterations in diaphragmatic and skeletal muscle in heart failure // In: *Heart Failure.* – Ed.: Mann D.L. Second edition. – 2011. – P. 300-311.
- Conzalez-Alonco J., Colbert J.A. Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 824-830.
- Clark A.L., Volterrani M., Swan J.W., et al. Leg blood flow, metabolism and exercise capacity in chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 55 (2). – P. 127-135.
- Cohen-Solal A., Logeart D., Guiti C., et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure // *European Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 931-945.
- Katz S.D., Biasucci L., Sabba C., et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the vasculature of patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 918-925.
- Le Jemtel T.H., Mascini C.S., Lucido D., et al. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg exercise in patient with severe heart failure // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 245-251.
- Scheuermann-Freestone M., Madsen P.L., Manners D., et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 3040-3046.
- Ільницька М.Р. Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані) // *Серцева недостатність.* – 2015. – № 3. – С. 6-10.
- Chati Z., Zannad F., Jeandel C., et al. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 560-566.
- Mancini D.M., Coyle E., Coggan A., et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P-NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 1338-1346.
- Schaeffberger M., Andersson G., Eriksson B.O., et al. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril // *European Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1678-1685.

16. Mettauer B., Zoll J., Sanchez H., et al. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 947-954.
17. Drexler H., Riede U., Munzel T., et al. Alternations of skeletal muscle in chronic heart failure // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85. — P. 1751-1759.
18. Sullivan M.J., Green H.J., Coob F.R. Skeletal muscle biochemistry in ambulatory patients with long-term heart failure // *Circulation.* — 1990. — Vol. 81. — P. 518-527.
19. Schaufelberger M., Eriksson B.O., Grimby G., et al. Skeletal muscle fiber composition and capillarization in patients with chronic heart failure: relation to exercise capacity and central hemodynamics // *J. Card. Fail.* — 1995. — Vol. 1. — P. 267-272.
20. Lunde P.K., Dahlstedt A.J., Bruton J.D., et al. Contraction and intracellular Ca^{2+} handling in isolated skeletal muscle of rats with congestive heart failure // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 88. — P. 1299-1305.
21. Бесара Є.М. Клінічні аспекти скелетної міопатії при хронічній серцевій недостатності // *Укр. кардіол. журнал.* — 2006. — № 4. — С. 58-62.
22. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G., et al. Heart Failure-related myopathy Clinical and pathophysiological insights // *Eur. Heart Failure.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1191-1200.
23. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Пинегин А.Н. и соавт. Структурно-функциональное состояние поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов // *Сердечная недостаточность.* — 2003. — Том 4, № 4. — С. 194-198.
24. Piepoli M., Clark A.L., Coats A.J.S. Muscle metaboreceptor in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 38 (4). — P. H1428-1436.
25. Ponikowski P.P., Chuna T.P., Francis D.P., et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2324-30.
26. Oelberg D., Evans A.B., Hrovat M.I., et al. Skeletal muscle chemoreflex and pH in exercise ventilatory control // *J. Appl. Physiol.* — 1998. — Vol. 84. — P. 676-682.
27. Griendling K.K., Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling // *Regul. Pept.* — 2000. — Vol. 91. — P. 21-27.
28. Riede U.N., Forstermann U., Drexler H. Inducible nitric oxide synthase in skeletal muscle of patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32 (4). — P. 964-969.
29. Hambrecht R., Adams V., Gielen S., et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33 (1). — P. 174-179.
30. Mann L.L. Activation of inflammatory mediators in heart failure // In: *Heart Failure.* Ed.: D.L. Mann. Second edition. — 2011. — P. 163-184.
31. Caron M.A., Debigare R., Dekhuijzen P., et al. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease: comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD // *J. Appl. Physiol.* — 2009. — Vol. 107. — P. 952-961.
32. Jankowska E.A., Bartosz B.B., Majda J., et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure prevalence and detrimental impact on survival // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 1829-1837.
33. Fixler D., Atkins J., Mitchell J., et al. Blood flow to respiratory cardiac, and limb muscles in dogs during graded exercise // *Am. J. Physiol.* — 1976. — Vol. 231. — P. 1515-1519.
34. Lindsay D., Lovegrove C., Dunn M., et al. Histological abnormalities of diaphragmatic muscle may contribute to dyspnoea in heart failure // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86. — P. 515A.
35. Tikunov B., Levine B., Mancini D.M. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 910-916.
36. van Hees H., van der Heijden H., Hafmans T., et al. Impaired contractility and structural abnormalities in the diaphragm of congestive heart failure rats // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 128. — P. 326-335.
37. McParland C., Krishnan B., Wang Y., et al. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 146. — P. 467-472.
38. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C., et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2153-2158.
39. Mancini D.M., Henson D., LaManca J., et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with heart failure // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86 (Suppl. I). — P. 151A.
40. Hulsmann M., Quittan M., Berger R., et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* — 2004. — Vol. 6. — P. 101-107.
41. Besaga E. Knee flexors muscle strength is the predictor of long-term survival in heart failure // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32 (Abstr. Suppl.): 611.
42. Vescovo G., Libera L.D., Serafini F., et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: Correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1742-1749.
43. Munzel T., Kurz S., Drexler H. Are alterations of skeletal muscle ultrastructure in patients with heart failure reversible under treatment with ACE inhibitors? // *Herz.* — 1993. — Vol. 18 (Suppl.). — P. 400-405.
44. Jondeau G., Katz S.D., Toussaint J.F., et al. Regional specificity of peak hyperemic response in patients with congestive heart failure: correlation with peak aerobic capacity // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 1399-1402.
45. McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J., et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 15. — P. 1528-1532.
46. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S., et al. Adverse effects of β -blockers therapy for patients with heart failure // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164 (13). — P. 1389-1394.
47. Амосова Е.Н., Руденко Ю.В., Андреев Е.В. и соавт. Преимущества контроля частоты сердечных сокращений с помощью комбинации ивабрадина с β -адреноблокатором по сравнению с полнотозовой терапией β -адреноблокатором во влиянии на толерантность к физической нагрузке, продольную систолическую и диастолическую функции миокарда и уровень NT-проBNP у больных ишемической болезнью сердца с умеренно сниженной фракцией выброса: результаты двухмесячного наблюдения // *Серце і судини.* — 2014. — № 1. — С. 19-26.
48. Christensen L.P., Zhang R., Zheng W., et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — Vol. 297. — P. H322-H330.
49. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G., et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoreceptor antagonist, is antioxidant and free radical scavenger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — Vol. 263. — P. 92-98.
50. Вивчити клініко-патогенетичне значення та можливості корекції системних периферичних і метаболічних порушень при хронічній серцевій недостатності. Звіт про НДР (проміжний) / Кер. Л.Г. Воронков, відп. вик. Є.М. Бесара, Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України. — К., 2004. — С. 43-51.
51. Anker S.D., Coats A.J., Rorcker E.B., et al. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results of the COPERNICUS study // *Europ. Heart J.* — 2002. — Vol. 4 (Suppl. Abstr.). — P. 394.
52. Воронков Л.Г., Богачева Н.В., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. Клинико-фармакодинамические эффекты carvedilola у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Матеріали об'єднаного пленуму правління Українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю «Серцева недостатність: сучасний стан проблеми».* — К., 2002. — С. 40-41.
53. Radzewitz A., Miche E., Herrmann G., et al. Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* — 2002. — Vol. 4. — P. 627-634.
54. Erbs S., Hollriegel R., Linke A., et al. Exercise training in patients with chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function // *Circ. Heart Failure.* — 2010. — Vol. 3. — P. 486-494.
55. Taylor R.S., Sagar V.A., Davies E.J., et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 4. — CD003331.
56. Hambrecht R., Niebauer J., Fiehn E., et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles // *JACC.* — 1995. — Vol. 25 (6). — P. 1239-1249.
57. Belardinelli R., Georgiou D., Scocco V., et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 975-982.
58. Belardinelli R., Scocco V., Purcaro A. Low intensity exercise training improves skeletal muscle oxidative capacity without changes in capillary growth in chronic heart failure // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1-399.
59. Lenk K., Schur R., Linke A., et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and muscle in a chronic heart failure model // *Europ. J. Heart Failure.* — 2009. — Vol. 11. — P. 342-348.
60. Рудык Ю.С. Прямая коррекция энергетического статуса декомпенсированного миокарда у пациентов с тяжелой ХСН: в фокусе внимания — экзогенный фосфокреатин // *Серцева недостатність.* — 2016. — № 3. — С. 13-22.
61. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G., et al. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv. Ther.* — 2012. — Vol. 29. — P. 99-123.
62. Weiss R.G., Gerstenblith G., Bottomley P.A. ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart // *Proc. Natl. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 808-813.
63. Neubauer S., Horn M., Pabst T., et al. Contributions of ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease // *Europ. Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 115-118.
64. Neubauer S., Horn M., Cramer M., et al. Myocardial phosphocreatine to ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 2190-2196.
65. Adamopoulos S., Coats A.J., Brunnotte F., et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21. — P. 1101-1106.
66. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg.* — 2016. — P. 1-10. ■

Трифас[®] торасемід

Петлевий діуретик тривалої дії^{2,3}



**Нижча смертність при ХСН
в порівнянні з фуросемідом
або іншими діуретиками^{1*}**
(не первинна кінцева точка)

- **51,5%** зменшення
ризиків загальної смертності
- **59,7%** зменшення
ризиків кардіальної смертності
- **65,8%** зменшення
ризиків раптової смерті

1. Cosin J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13. (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of toras, a day during 12 months in addition to other therapy).

2. Bagriy A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40.

3. George C. Roushet al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p: 5-13.

* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження.

Інструкція скорочена

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас[®] 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка Трифас[®] COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

Показання. Есенціальна гіпертензія (Трифас[®] COR). Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень внаслідок гострої серцевої недостатності.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування ½ таблетки препарату Трифас[®] Сог на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас[®] Сог. **Набряки та випоти.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас[®] 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас[®] 20 ампули. **Побічні реакції.** Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Можливі порушення водного та електролітного балансів. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас[®] 10, Трифас[®] COR – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезаходження. Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас[®] 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістік енд Сервісес С.р.Л.
Місцезаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво виробників в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас[®] 20 ампули від 29.12.2014, Трифас[®] 10 від 19.12.2014, Трифас[®] COR від 06.03.2015, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 1019, № 978, № 123



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Лечение ХСН, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Место бета-адреноблокаторов

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Данные популяционных исследований, проведенных в Соединенных Штатах Америки [1, 2], позволили установить, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) являются наиболее распространенными патологиями в клинической практике. Тенденцией нынешнего времени является неуклонный рост контингента больных с сочетанной кардиореспираторной патологией [3]. Продемонстрировано, что у больных ХОЗЛ риск развития ХСН в 4,5 раза выше в сравнении с группой контроля без ХОЗЛ, сопоставимой по возрасту и другим факторам сердечно-сосудистого риска [4]. Среди пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ, в 3 раза чаще выявляется ХСН в сравнении с больными без легочной патологии [5]. В то же время необходимо учесть, что в большинстве исследований не использовались диагностические критерии GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и не анализировались данные эхокардиографии [6]. В исследовании с применением объективных оценочных критериев при сочетанной патологии ХОЗЛ и ХСН показано, что распространенность бронхообструкции у больных ХСН составляет 37,3%, а распространенность дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХОЗЛ – 17% [7]. Кроме того, у больных ХОЗЛ с дисфункцией ЛЖ наблюдалась тенденция к повышению смертности, тогда как наличие бронхообструкции у больных ХСН на выживаемость не влияло. При этом ХСН при ХОЗЛ является существенным и независимым предиктором общей смертности [8].

В исследовании Н.А. Кароли и соавт. [9] частота выявления ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу ХОЗЛ, составила 36,2%. Отмечено, что развитие ХСН у больных ХОЗЛ было обусловлено как наличием сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца – ИБС, артериальной гипертензии – АГ), так и непосредственным прогрессированием хронического легочного сердца. Установлено, что в структуре ХСН при ХОЗЛ преобладает СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, тогда как снижение ФВ ЛЖ ассоциировано с наличием ИБС. Значимое влияние на формирование ХСН оказывают такие факторы, как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9].

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что ХОЗЛ относится к числу заболеваний второй половины жизни человека и развивается в основном после 40 лет, когда у многих пациентов уже есть и другие заболевания. Установлено, что среди больных ХОЗЛ старших возрастных групп в 62% случаев выявляется ХСН [10]. В эпидемиологических исследованиях показано, что распространенность ХСН в развитых странах мира составляет около 1-2,3% среди населения в общей популяции и от 5 до 10% среди лиц старше 65 лет [11]. Результаты крупных эпидемиологических исследований [12-14] позволили установить, что ведущей причиной смертности больных ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения являются ИБС и ХСН. Риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОЗЛ повышен в 2-3 раза,

и они составляют не менее 50% от общего количества случаев смерти [15, 16].

Сочетание кардиальной патологии и ХОЗЛ сопровождается синдромом взаимногоотягощения с определенными особенностями клинической картины вследствие общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффективности лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению [17].

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности в связи с тем, что попытки активного медикаментозного воздействия на течение одного заболевания сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения другого. При выборе лечебной стратегии у пациентов с ХОЗЛ и ХСН необходимо помнить о суммарном риске возможных осложнений, в особенности у пациентов старших возрастных групп [18]. Известно, что некоторые лекарственные средства, традиционно применяемые при ХСН, отрицательно влияют на течение ХОЗЛ, а бронхолитические препараты, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему (ССС). Вследствие этого выбор препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), может быть существенно ограничен при наличии ХОЗЛ.

У пациентов с коморбидным течением ХОЗЛ и ИБС характерной клинической особенностью является высокая частота возникновения синусовой тахикардии. Так, при ХОЗЛ и ИБС у 70% пациентов регистрируется более высокая среднесуточная ЧСС по сравнению с больными без ИБС. У 77% пациентов с ХОЗЛ и ИБС ЧСС в покое составляет >80 уд/мин, тогда как статически значимое повышение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС в покое 77-79 уд/мин [19]. Развитию тахикардии при ХОЗЛ способствуют гипоксия, нарушение баланса вегетативной нервной системы (ВНС), невротизирующее влияние длительного кашля и связанной с ним бессонницы, лихорадка и интоксикация при обострении болезни, влияние лекарственных средств.

Основой симптоматической терапии ХОЗЛ являются бронхолитики. В настоящее время длительнодействующие бронходилататоры являются основными препаратами в лечении больных ХОЗЛ [20]. Согласно последней программе GOLD (2017)

применение фиксированных комбинаций длительнодействующих антихолинергических препаратов / длительнодействующих β_2 -агонистов рекомендуется больным ХОЗЛ с выраженными симптомами (группы В и D) независимо от величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пациентам с невыраженными симптомами, но низкими значениями ОФВ₁ (<50% от должного) и повторными обострениями (группа С) [21].

β -адренергические агонисты ассоциируются с неблагоприятным влиянием на работу сердца, в основном это связано с развитием синусовой тахикардии [22, 23]. Еще одним механизмом, способствующим возникновению нарушений ритма сердца при использовании β_2 -агонистов, может быть гипокалиемия. Бесконтрольное применение β_2 -агонистов, особенно при тяжелых формах ХОЗЛ, осложненных гипоксемией, на фоне которой их кардиотоксическое действие возрастает, увеличивает риск смерти [22, 23].

С другой стороны, для лечения ХСН и других заболеваний ССС широко применяются β -адреноблокаторы. Фармакологические свойства лекарственных средств, относящихся к β -агонистам и β -блокаторам, реализуются посредством взаимодействия с адренергической системой (β -адренорецепторами). Выделяют несколько типов β -адренорецепторов, которые располагаются в одних и тех же органах и тканях, но количество их сильно варьирует, что и определяет физиологический эффект воздействия препаратов.

Установлено, что при назначении β -агонистов снижается экспрессия (количество) рецепторов на поверхности клетки. Длительное воздействие агонистов приводит к развитию десенситизации (снижению чувствительности) [24, 25], что ведет к снижению эффективности терапии и увеличивает риск развития побочных эффектов. Применение же β -адреноблокаторов сопровождается увеличением экспрессии рецепторов и увеличением аффинности (сродства к лиганду), что также может приводить к появлению нежелательных реакций при применении отдельных препаратов при сочетанной патологии. При этом данные многочисленных клинических исследований продемонстрировали высокую клиническую эффективность β -адреноблокаторов у больных ССЗ и β -адреномиметиков – при бронхообструктивной патологии.

В исследовании О.Ю. Агаповой [26] отмечено, что характер изменения активности связывания β_2 -адренорецепторов у здоровых добровольцев и пациентов с кардиореспираторной патологией различается. При этом у здоровых добровольцев, имеющих индекс курящего человека >10 пачка/лет, профиль изменения активности связывания β -адренорецепторов соответствует таковому у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Установлена взаимосвязь между активностью связывания β_1 - и β_2 -адренорецепторов, что проявляется в виде изменения активности связывания β_2 -адренорецепторов на фоне применения β_1 -адреноблокаторов в зависимости от дозы и длительности приема препарата. Так, у пациентов с бронхиальной астмой и АГ, имеющих показания к назначению β -адреноблокаторов, выявлено различие динамики активности связывания β_2 -адренорецепторов Т-лимфоцитов в зависимости от первой дозы селективного β_1 -адреноблокатора. Назначение селективного β -адреноблокатора в низких дозах приводило к снижению активности связывания β_2 -адренорецепторов Т-лимфоцитов с последующим увеличением на фоне применения β_2 -агониста, тогда как назначение средних

доз селективного β -адреноблокатора не вызывало изменения активности и приводило к снижению на фоне применения β_2 -агониста.

Назначение даже селективных β_1 -блокаторов при бронхообструктивной патологии может сопровождаться развитием такой нежелательной реакции, как бронхоспазм, особенно при назначении первой дозы [27]. Предполагается, что этот эффект может развиваться вследствие непосредственного воздействия на β_1 -адренорецепторы, расположенные в легких, и за счет влияния на пресинаптические β_2 -адренорецепторы, что ведет к увеличению ацетилхолина в синапсе и активации парасимпатического пути развития бронхообструкции (рис. 1).

Применение β -блокаторов в основном приводит к увеличению экспрессии β -адренорецепторов [28]. Однако у части пациентов число рецепторов на фоне применения пропранолола уменьшалось при исходно более высоком уровне. Установлено, что возрастание количества рецепторов под влиянием пропранолола коррелирует с исходными данными: чем ниже был исходный уровень, тем большее увеличение наблюдали, а при высоком уровне рецепторов их количество или уменьшалось, или не изменялось [29]. Показано, что не только однократное назначение увеличивает плотность рецепторов

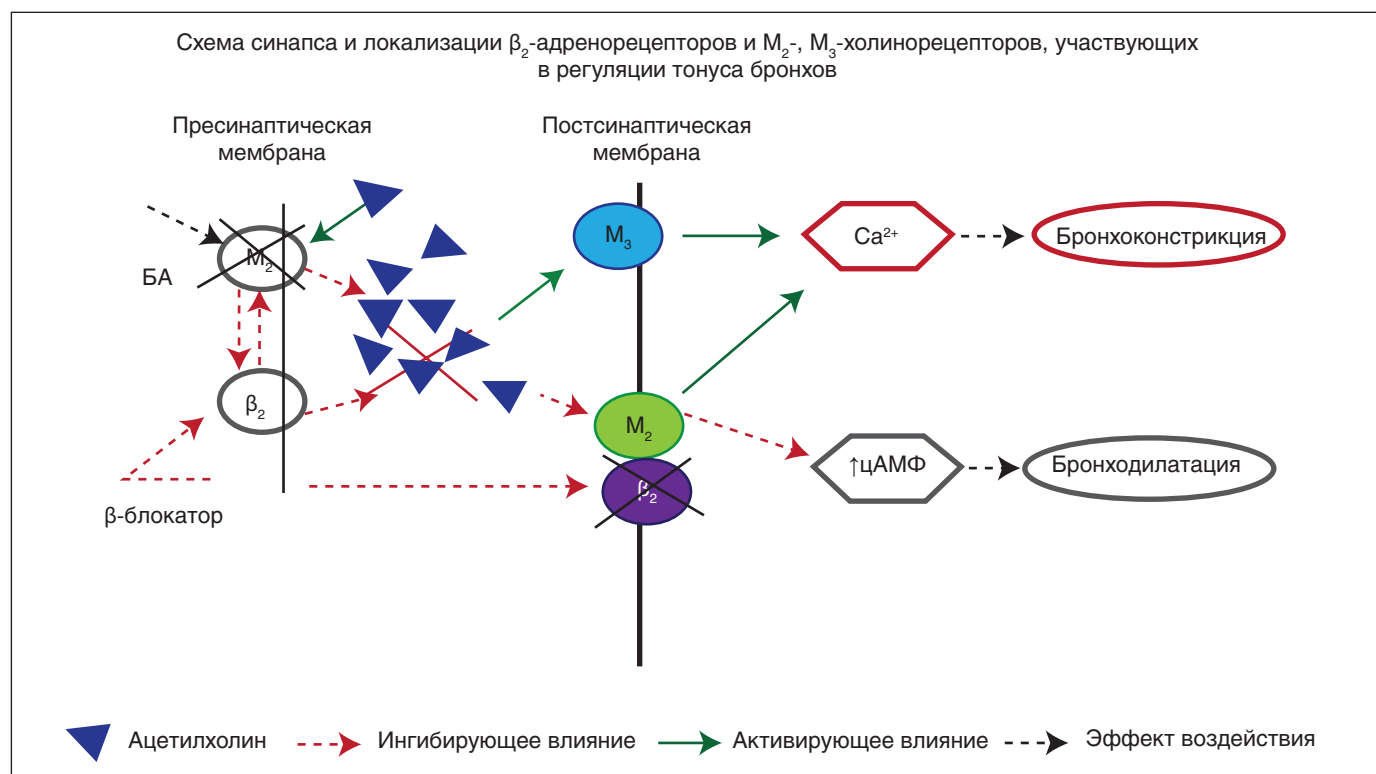
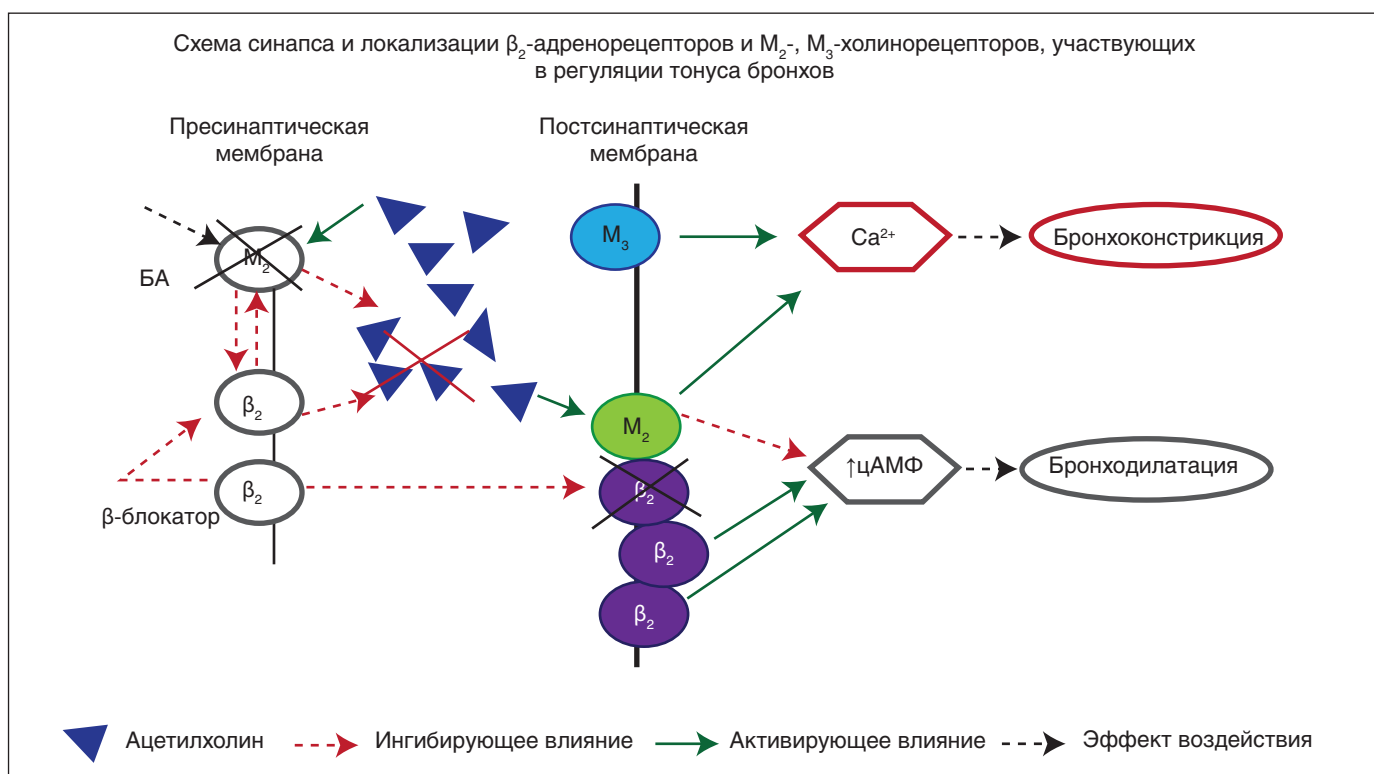


Рис. 1. Влияние первой дозы β -блокатора [27]

Примечания. БА – бронхиальная астма; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Рис. 2. Длительное применение селективного β -блокатора [26]

на поверхности клетки, но и длительное применение β -блокатора приводит к увеличению на поверхности β -адренорецепторов, как на пре-, так и постсинаптической мембране [28]. Предполагаемые изменения на рецепторном уровне при длительном применении β -блокаторов представлены на рисунке 2.

ХСН характеризуется активацией ряда нейрогормональных вазоконстрикторных систем, среди которых симпатико-адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС), вазопрессин, а также система эндотелина и уротензин II [30, 31]. Симпатическая нервная система отвечает на уменьшение сердечного выброса высвобождением катехоламинов, которые увеличивают частоту сердечного ритма, уровень артериального давления и сократимость миокарда, а также активируют РААС [32]. Нарушение функции сердечно-легочных барорецепторов низкого давления ведет к уменьшению парасимпатической и увеличению симпатической импульсации, что является одним из возможных механизмов повышения уровня норадреналина в плазме крови у пациентов с ХСН [33]. Однако если кратковременная активация симпатико-адреналовой системы является важным компенсаторным механизмом, направленным на инотропную поддержку и поддержание сердечного выброса, то более длительная симпатическая

активация может быть неблагоприятной и обуславливать прогрессирование болезни и ухудшение клинических исходов. Неблагоприятное действие симпатико-адреналовой системы на систему кровообращения может опосредоваться несколькими путями:

1. Воздействуя на β_1 -адренергические рецепторы, норадреналин может вызывать дисфункцию и гибель кардиомиоцитов [34]. Это связано как с повышением содержания внутриклеточного кальция, ведущим к клеточному некрозу, так и с резким усилением окислительных процессов в миоцитах.

2. Активация симпатико-адреналовой системы способствует увеличению размера ЛЖ и внутрижелудочкового давления вследствие периферической вазоконстрикции и повышения внутрисосудистого объема (в связи с нарушением почечной экскреции натрия хлорида и воды) [35]. Эти эффекты опосредуются действием катехоламинов на α_1 -рецепторы и способны повышать потребность миокарда в кислороде [36]. Кроме того, норадреналин может вызывать гипертрофию сердца, одновременно ограничивая способность коронарных артерий обеспечивать кровоснабжение утолщенной желудочковой стенки. Взаимодействие указанных механизмов провоцирует ишемию миокарда, вне зависимости от состояния коронарного кровотока.

3. При ХСН норадреналин может оказывать проаритмогенное действие посредством структурно-функциональных эффектов, прежде всего в результате формирования гипертрофии и фиброза, а также повышения автоматизма кардиомиоцитов [37]. Неблагоприятные электрофизиологические эффекты катехоламинов опосредуются β_1 - и β_2 -адренорецепторами. Стимуляция β_2 -адренергических рецепторов, кроме того, может приводить к гипокалиемии путем усиления транспорта калия из внеклеточных во внутриклеточные компартменты [35].

4. Активация симпатико-адреналовой системы (через β_1 - и β_2 -рецепторы) вызывает увеличение ЧСС, которое неблагоприятно влияет на соотношение между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Кроме того, при ХСН тахикардия ассоциируется с ослаблением силы сердечных сокращений, а не с их усилением, как это наблюдается при нормальном функционировании сердца [38]. Посредством этого механизма тахикардия может нарушать работу сердца, независимо от других ее потенциально неблагоприятных эффектов.

Хроническая симпатическая активация при СН также ведет к уменьшению плотности β_1 -адренергических рецепторов на кардиомиоцитах — важный фактор в ослаблении инотропного эффекта циркулирующих катехоламинов при СН [39].

Теоретические преимущества β -блокаторов включают прямую защиту миокарда от токсического

воздействия катехоламинов, снижение стимуляции других нейрогормональных вазоконстрикторных систем, блокаду проаритмогенных эффектов катехоламинов и антиишемические эффекты посредством увеличения коронарного кровотока в диастолу, а также снижение потребности миокарда в кислороде (рис. 3).

В настоящее время β -адреноблокаторы заняли прочное место в первом ряду препаратов для медикаментозной терапии ХСН. Их способность замедлять прогрессирование болезни, снижать число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (уровень доказательств А) [42]. Данные доказательной медицины демонстрируют, что β -блокаторы эффективно снижают смертность и заболеваемость (потребность в госпитализациях) у пациентов с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, наряду с улучшением клинического статуса (функциональный класс — ФК ХСН, толерантность к физической нагрузке, качество жизни). Причем по способности снижать риск осложнений и смерти у больных с ХСН β -адреноблокаторы даже превосходят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

К представителям класса β -блокаторов, подтвердившим свою эффективность при ХСН, относятся: бисопролола фумарат, метопролола суццинат, карведилол и небиволол [43]. Небиволол является β -адреноблокатором III поколения, состоящим

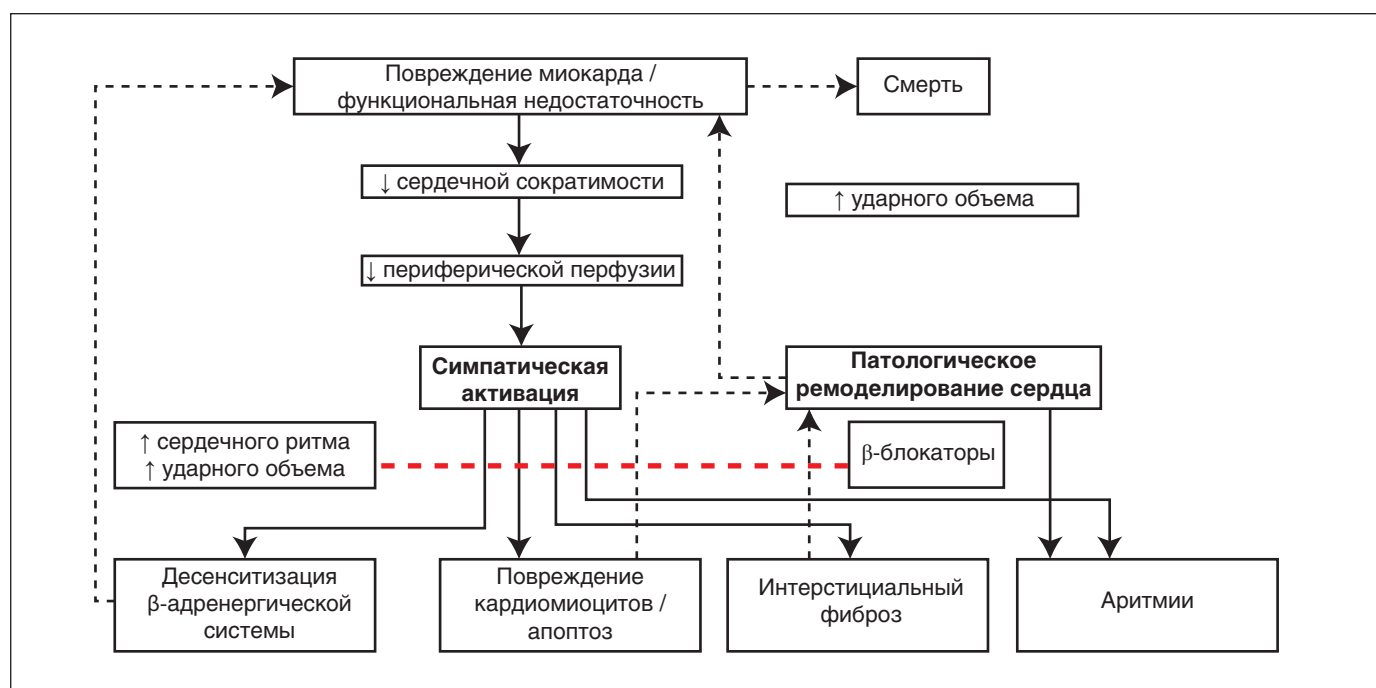


Рис. 3. Механизм действия β -адреноблокаторов при ХСН (адаптировано по [40])

из рацематного соединения энантиомеров d-/l-небиволола. Энантиомеру d-небиволола свойственна уникально высокая кардиоселективность, проявляющаяся в отсутствии отрицательного влияния на показатели бронхиальной проводимости. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез оксида азота эндотелием сосудов, нивелирует выраженность дисфункции эндотелия и вызывает вазодилатацию. Оксид азота обеспечивает прямое бронходилатирующее действие и нейтрализует бронхоконстрикцию, вызванную ацетилхолином. Уменьшение давления в легочной артерии при использовании небиволола связано с вазодилатацией и вазопротективными эффектами в результате уменьшения дисфункции эндотелия [41]. Для небиволола характерна также высокая липофильность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности и хорошая переносимость. В исследовании SENIORS [44], включившем 128 пациентов, оценивали эффективность небиволола в дозе 1,25–10 мг/сут (средняя доза — 7,7 мг/сут) у больных пожилого и старческого возраста (средний возраст — $76,0 \pm 4,7$ года) с ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Небиволол не показал статистически значимых отличий от плацебо по влиянию на смертность, хотя и продемонстрировал небольшое недостоверное (16%) снижение суммы риска госпитализаций и смерти. Однако результаты SENIORS достаточно трудно было сопоставлять с результатами других исследований в связи с особенностями контингента больных (в первую очередь пожилой возраст пациентов), отсутствием такого критерия включения, как снижение ФВ ЛЖ $<40\%$, и весьма длительным периодом наблюдения. Последующий анализ результатов исследования SENIORS показал, что небиволол был особенно эффективным в подгруппе больных моложе 75 лет и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$: общее число случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами уменьшилось в среднем на 27%. В этой подгруппе общая смертность снизилась под влиянием небиволола в среднем на 38%. Таким образом, небиволол сравним по эффективности с бисопрололом, карведилолом и метопрололом, эффективность и безопасность которых были доказаны у больных с систолической дисфункцией ЛЖ преимущественно не старше 60–65 лет. Назначение β -адреноблокатора небиволола абсолютно показано пациентам с симптомами ХСН и сниженной ФВ ЛЖ независимо от этиологии заболевания.

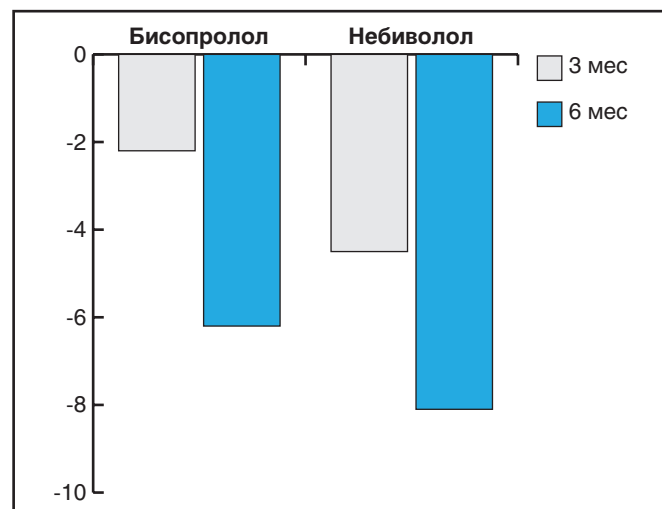


Рис. 4. Влияние терапии бисопрололом и небивололом на степень изменения индекса массы миокарда ЛЖ [47]

В исследовании, проведенном под руководством Ф.Т. Агеева [45], установлено, что при переводе больных ХСН в условиях амбулаторной практики с терапии нерекомендованными к применению β -адреноблокаторами на небиволол или бисопролол оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность в отношении клинко-функционального, гемодинамического и нейрогуморального статуса больных ХСН. Однако выявлено достоверно более выраженное снижение уровня маркера синтеза коллагена I типа (CICP) у больных в группе небиволола по сравнению с группой бисопролола (на -12,8 против -1,4% соответственно; $p < 0,01$). Анализ соотношения CICP/CITP (C-концевого телопептида коллагена I), более точного маркера уменьшения интенсивности фиброобразования, показал, что только на фоне терапии небивололом происходило достоверное снижение этого показателя. Авторы заключили, что выявленное различие между небивололом и бисопрололом в отношении способности подавлять синтез коллагена делает предпочтительным назначение небиволола у пациентов с ХСН в условиях повышенного фиброобразования в миокарде.

Включение небиволола в состав длительной комплексной терапии пожилых больных с ХСН не оказывает кардиодепрессивного действия и положительно влияет на показатели геометрии ЛЖ [46]. В исследовании [47] с участием пациентов с АГ 1 и 2 степени, получавших терапию бисопрололом или небивололом в течение 6 мес, было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности препаратов органопротективные свойства небиволола

(по данным индекса массы миокарда ЛЖ (рис. 4), толщины интима-медиа в сонной и плечевой артериях и степени эндотелийзависимой дилатации) более выражены и появляются в более ранние сроки. Кроме того, продемонстрировано положительное влияние небиволола на вариабельность ритма сердца (ВРС) вне зависимости от исходного тонуса ВНС, тогда как бисопролол у пациентов с повышенным тонусом парасимпатического звена ВНС ухудшал параметры ВРС, особенно в ортостатическом положении.

В украинском исследовании НЕБОСВОД (НЕБиволол в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующими ОбСтруктивными заболеВаниями Органов Дыхания) [48] установлено, что добавление небиволола к базисной терапии больных с гемодинамически стабильной (II-III ФК по NYHA) ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и сопутствующим ХОЗЛ 1-2 степени в течение 3 мес сопровождается достоверным увеличением ФВ ЛЖ и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. Длительный прием небиволола пациентами с ХСН и ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения в поддерживающей суточной дозе $7,3 \pm 0,43$ мг не сопровождается ухудшением показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$ / форсированная жизненная емкость легких). При этом значимая корреляционная зависимость между поддерживающей суточной дозой небиволола и величиной показателя $ОФВ_1$, отражающего выраженность бронхообструктивных нарушений, отсутствует. Продemonстрировано, что увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин ассоциируется с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин на 8%. Основной причиной прекращения титрования дозы небиволола раньше достижения ее целевого уровня (10 мг/сут) у вышеуказанной категории пациентов является снижение ЧСС <55 уд/мин и/или систолического артериального давления <90 мм рт. ст. На фоне приема препарата не отмечено случаев усугубления клинических проявлений ХОЗЛ либо СН, а также появления клинических признаков ухудшения периферического кровотока.

В проспективное открытое контролируемое исследование [49] были включены 63 пациента в возрасте 40-70 лет с ХСН II-IV ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, из которых у 43 было диагностировано ХОЗЛ (основная группа) и 20 – не имели бронхолегочной патологии (контрольная группа).

Части пациентов основной группы ($n=23$) дополнительно к стандартной терапии назначали небиволол (Небилет, «Берлин Хеми АГ / Менарини Групп», Германия). Начальная доза небиволола составила 1,25 мг/сут; титрацию дозы проводили согласно схеме, принятой при лечении ХСН [50]. В течение 1 мес до рандомизации была оптимизирована терапия ХСН (ИАПФ и диуретики, а при наличии показаний – спиронолактон, дигоксин, нитросодержащие препараты) и ХОЗЛ (бронходилататоры – тиотропиум бромид и ингаляционные глюкокортикостероиды). Длительность наблюдения составила 6 мес. В группе пациентов с коморбидной патологией ХСН и ХОЗЛ исходно отмечали высокую частоту встречаемости гипертонической болезни, перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, а также более высокий ФК стенокардии напряжения. Установлено, что у пациентов без ХОЗЛ снижение ФК ХСН и значимое уменьшение одышки при нагрузке (шкала Борга) отмечались уже через 1 мес лечения, тогда как в основной группе – только через 6 мес. Включение небиволола (средняя доза – 5 мг) в схему лечения у пациентов с ХСН и сопутствующей ХОЗЛ не оказывало значимого воздействия на показатели спирометрии и пикфлоуметрии при отчетливом положительном влиянии на такие показатели статуса больных ХСН, как ФК заболевания, ЧСС, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, выраженность одышки и качество жизни. Авторы заключили, что комплексная терапия ХСН, включающая небиволол, значимо повышает эффективность лечения вне зависимости от наличия ХОЗЛ.

Особенностями применения небиволола у больных ХСН с сопутствующей ХОЗЛ являются менее выраженный ответ на терапию β -адреноблокаторами и увеличенное время достижения эффекта лечения ХСН по сравнению с пациентами без ХОЗЛ. Применение небиволола у больных с сочетанием ХСН и ХОЗЛ на фоне базисной терапии ХОЗЛ не ухудшает клинико-инструментальные показатели, характеризующие бронхиальную проходимость [49]. При наблюдении на протяжении 12 мес [51] продемонстрированы безопасность комбинированной кардиопульмональной терапии (базисная терапия ХОЗЛ + стандартная терапия ХСН, включающая небиволол) и лучший контроль над симптомами сочетанной патологии наряду с улучшением функционального статуса пациента с ХСН и ХОЗЛ.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы следует назначать пациентам с ХСН и ХОЗЛ в малых дозах под контролем электрокардиографии и функции внешнего дыхания. За счет избирательной блокады β_1 -адренорецепторов небиволол в терапевтических дозах практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов [52]. Важно помнить, что кардиоселективность уменьшается с увеличением дозы. Чтобы не вызвать ухудшения течения ХОЗЛ, назначать β -блокаторы следует при стабилизации ХОЗЛ с минимальных доз с контролем ОФВ₁ и самочувствия больного и придерживаться медленного титрования (при сомнительной переносимости – 1 р/мес).

Применение β -адреноблокаторов позволяет нивелировать неблагоприятное влияние на ССС метилксантинов и β_2 -агонистов. Применение β_2 -агонистов у пациентов при коморбидности ХОЗЛ и ССЗ по возможности следует ограничивать в связи с их негативным влиянием на состояние ССС, предпочтительным в этой ситуации является назначение антихолинергических средств.

При появлении клинических симптомов ухудшения бронхиальной проходимости и неблагоприятном влиянии препаратов на показатели функции внешнего дыхания дозировку β -адреноблокатора следует уменьшать, а при сохранении снижения функции внешнего дыхания от их приема необходимо отказаться. После достижения стабильного состояния следует возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы β -адреноблокатора. Средством выбора в такой ситуации является высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол или небиволол.

Таким образом, ХОЗЛ и сердечно-сосудистая патология составляют опасный «дуэт», требующий особого внимания. Применение высокоселективных β -адреноблокаторов снижает риск сердечно-сосудистых осложнений при сочетании ХОЗЛ и ССЗ. Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что в случае длительного приема β -адреноблокаторов улучшается выживаемость и снижается риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОЗЛ. У пациентов с ХСН и ХОЗЛ предпочтительно назначение высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола или небиволола. Лечение следует начинать при стабилизации ХОЗЛ с минимальных доз под контролем функции внешнего дыхания и самочувствия больного, медленно титруя дозу препарата.

Литература

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 269-280.
2. Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2007-2018.
3. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких // *Астма та алергія.* – 2012. – № 2. – С. 22-27.
4. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16 (1). – P. 63-70.
5. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis pitfalls and epidemiology // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 130-139.
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). Available at: www.goldcopd.com.
7. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39 (1). – P. 51-58.
8. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., Zvarich M., Wise R.A. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 411-415.
9. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2016. – 26 (1). – С. 38-45.
10. Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., Толкачев И.А., Гребенюк О.В., Плиева И.Ю. Оптимизация лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемическим обструктивным заболеванием легких // *Рациональна фармакотерапія.* – 2014.
11. Weir R.A., McMurray J.J. Epidemiology of heart failure and left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2006. – Vol. 3 (4). – P. 175-180.
12. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., et al. Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings // *J. Am. Ger. Soc.* – 2001. – Vol. 49, № 5. – P. 571-576.
13. Hansell A., Walk J., Soriano J., et al. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 5. – P. 809-814.
14. Rutten F. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: reply // *European Heart Journal.* – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 372-373.
15. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2640-2646.
16. Engstrom G., Hedblad B., Valind S., et al. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function // *Journal of Hypertension.* – 2001. – Vol. 19, № 2. – P. 295-301.
17. Кубажи Х. Особенности течения и прогноза у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: Дисс. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2013.
18. Вахненко А.В. Современные подходы лечения хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью // *Світ медицини та біології.* – 2013. – № 3. – С. 70-73.
19. Egred M., et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease // *Q. J. Med.* – 2005. – Vol. 98. – P. 493-497.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org. Accessed December 26, 2016.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2017. www.goldcopd.org.
22. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E., et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97 (10). – P. 1094-101.
23. Shin H.T., Webb C.R., Conway W.A., et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease // *Chest.* – 1988. – Vol. 94. – P. 44.
24. Bourne H.R. How receptors talk to trimeric G proteins // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 134-142.
25. Brant D.R., Ross E.M. Catecholamine-stimulated GTPase cycle. Multiple sites of regulation by beta-adrenergic receptor and Mg²⁺ studied in reconstituted receptor-Gs vesicles // *J. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 261. – P. 1656-1664.
26. Агапова О.Ю. Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // *Автореф ... канд. мед. н. – М., 2016.*

27. Shelley R., Salpeter M.D., Thomas M., et al. Cardioselective beta-blockers in Patients with Reactive Airway Disease: a Meta-Analysis // PhD. – 2002.
28. Engelmeyer R.S., O'Connell J.B., Walsh K. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. – P. 536-546.
29. Арипова Н.А. Характеристика состояния бета2-адренорецепторов лимфоцитов у больных гипертонической болезнью при амбулаторном лечении бета-блокаторами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Арипова. – М., 1989. – 24 с.
30. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 248-254.
31. Francis G.S., Goldsmith S.R., Olivari M.T., et al. The neurohormonal axis in congestive heart failure // *Am. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 101. – P. 370-377.
32. Воронков Л.Г., Богачова Н.В. Варіабельність ритму серця та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 49-52.
33. Амосова Е.Н., Бойчак М.П., Сидорова Л.Л. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью // *Серце і судини*. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
34. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
35. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 110 (7A). – P. S81-S94.
36. Hasenfuss G., Holubarsch C., Blanchard E.M., et al. Influence of isoproterenol on myocardial energetics. Experimental and clinical investigations // *Basic Research Cardiol.* – 1989. – Vol. 84 (Suppl. 1). – P. 147-155.
37. Meredith I.T., Eisenhofer G., Lambert G.W., et al. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure: evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 136-145.
38. Parmley W. Neuroendocrine changes in heart failure and their clinical relevance // *Clin. Cardiol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 440-445.
39. Bristow M., Hershberger R., Port J., et al. B-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82 (Suppl. 1). – P. 12-25.
40. Lee H.Y., Baek S.H. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80 (3). – P. 565-71.
41. Kubota Y., Asai K., Furuse E., et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 515-23.
42. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14 (8). – P. 803-69.
43. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Europ. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388-2442.
44. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (3). – P. 215-225.
45. Журбина Е.С., Агеев Ф.Т. Бета-адреноблокаторы – возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях // *Лечащий врач*. – 2013. – № 3.
46. Логачева И.В., Павленко Е.П., Зотов И.Л. Сравнительная оценка длительного применения бета-адреноблокаторов у пожилых больных тяжелой сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. – 2004. – № 5 (6). – С. 292-294.
47. Глезер М.Г., Соболев К.Э., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2004. – № 5. – С. 43-51.
48. Воронков Л.Г., Перцева Т.А., Василенко А.М., Волков В.И., Серкова В.К., Стасюк Л.Б. Дизайн и предварительные результаты украинского кооперативного исследования НЕБОСВОД (НЕБиволол в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующими Обструктивными заболеваниями Органов Дыхания) // *Серцева недостатність*. – 2010. – № 1. – С. 2-6.
49. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В., Шапорова Н.Л. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол // *Клиницист*. – 2013. – № 3-4. – С. 40-47.
50. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // *Київ*. – 2009. – С. 4-22.
51. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л., Марченко В.Н. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небиволола // *Пульмонология*. – 2011. – № 5. – С. 53-56.
52. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Подходы к ведению больных // *Участковый терапевт*. – 2017. – № 1. – С. 4. ■

Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь¹⁻³



Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином¹



Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок^{*а,4}



Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,3}



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

Ксарелто®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану; **Будь ласка, зверніть увагу!** Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР».

Показання: Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесена оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневіризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або

внутрішньочерепні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози: Застосування у пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії. Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування Ксарелто® у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії. Детальна інформація щодо способу застосування та дозування міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екхімоз,

шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, уrogenітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомиюваність та астенію), підвищення рівня трансаминаз, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дата останнього перегляду інструкції – 15. 07. 2015. Відпускається за рецептом.**

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS

^a У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю середнього ступеня (КлКр 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 2. Tamayo et al; Bleeding in rivaroxaban users with AF Clin. Cardiol. 38, 2, 63–68 (2015). 3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation, European Heart Journal 2015, doi: 10.1093; 4. Keith A.A. Fox, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment, European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394

НОАК у лікуванні пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі

Огляд за матеріалами статті Craig I. Coleman, W. Frank Peacock і співавт.
(<http://stroke.ahajournals.org>, July 5, 2017)

Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які вже перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають підвищений ризик повторного інсульту та великої кровотечі. У кожному з основних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) апіксабану, дабігатрану та ривароксабану виконували субаналізи з урахуванням наявності чи відсутності перенесених інсультів або ТІА в анамнезі. Ці аналізи не виявили статистично достовірних відмінностей за кінцевими точками безпеки при прийомі вітамін-К-незалежних пероральних антикоагулянтів (НОАК) порівняно з варфарином у підгрупах пацієнтів із перенесеним інсультом / ТІА та в підгрупах пацієнтів без інсульту/ТІА в анамнезі. Проте невідомо, як ці результати, отримані в РКД, зіставні з повсякденною клінічною практикою. Більше того, бракує доказів із реальної практики щодо ефективності та безпеки НОАК у пацієнтів із НКФП та перенесеними інсультами чи ТІА. Аналізи великих адміністративних баз даних про звернення по медичну допомогу не спроможні підтвердити причинно-наслідкові зв'язки, проте дають цінну інформацію про фактичну ефективність і безпеку антикоагулянтів у рутинній клінічній практиці згідно з підходами до призначення препаратів пацієнтам із певними клінічними характеристиками. Результати одного з таких досліджень доповідали на науковій сесії Американської колегії кардіологів (17-19 березня, м. Вашингтон, США) та були опубліковані C.I. Coleman і співавт. у журналі Stroke (Stroke. 2017; 48: 00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474.). У ході

дослідження вивчали реальну ефективність і безпеку апіксабану, дабігатрану та ривароксабану порівняно з варфарином у пацієнтів із НКФП та попередньо перенесеним ішемічним інсультом або ТІА.

Матеріали та методи

Ретроспективне дослідження REAFFIRM виконували з використанням інформації з бази даних US Truven MarketScan із січня 2012 по червень 2015 року. Ця база звернень за комерційними та соціальними медичними страховками покриває близько 170 млн жителів США й містить демографічні дані, коди діагнозів за Міжнародною класифікацією хвороб 9-го перегляду (МКБ-9), коди процедур, дані про госпіталізацію, дати надходження та виписки, інформацію про госпітальну смертність, амбулаторну медичну допомогу, призначення та відпуск ліків.

У дослідження включали пацієнтів, які не приймали пероральні антикоагулянти протягом 180 днів до першого задокументованого відпуску апіксабану, дабігатрану, ривароксабану чи варфарину (індексна дата), мали вік ≥ 18 років, перенесли ішемічний інсульт або ТІА, мали ≥ 2 задокументованих кодів ФП за МКБ-9, не мали кодів патології клапанів серця та були покриті медичною страховкою ≥ 180 днів до початку прийому перорального антикоагулянту.

Застосовували метод попарного підбору пацієнтів із подібними характеристиками, з яких формували когорти у співвідношенні 1:1 для проведення трьох незалежних порівняльних аналізів: апіксабан/варфарин, дабігатран/варфарин, ривароксабан/варфарин.

Підбір пар здійснювали методом багатоперемінної логістичної регресії, в якій враховували потенційні фактори, що можуть зумовлювати різницю експозиції пероральних антикоагулянтів, такі як вік, стать, наявність супутніх захворювань, одночасне застосування парентеральних антикоагулянтів, індивідуальні компоненти шкали оцінки ризику розвитку інсульту CHA₂DS₂-VASc та модифікованої шкали ризику кровотеч HAS-BLED. Отже, кожному пацієнту, який приймав апіксабан, дабігатран або ривароксабан, для порівняльного аналізу підбирали відповідний «двійник» із практично таким самим набором демографічних і клінічних характеристик серед тих пацієнтів, які приймали варфарин. Цим самим було зведено до мінімуму відмінності в початкових характеристиках між порівнюваними когортами. Залишкові відмінності між когортами визначали шляхом розрахунку стандартизованих різниць (при різниці <10% когорти розцінювали як добре збалансовані).

Первинна кінцева точка ефективності була комбінованою: ішемічний інсульт або внутрішньочерепний крововилив (ВЧК; включно з внутрішньомозковими, субарахноїдальними та іншими ВЧК). Комбінована кінцева точка спрощує оцінку співвідношення ризик/користь, проте цілком можливо, що ефективне запобігання інсульту може досягатися ціною підвищення ризику кровотеч. Тому також реєстрували випадки ішемічного інсульту та ВЧК як окремі вторинні кінцеві точки. Великі кровотечі були первинною кінцевою точкою безпеки.

Пацієнтів спостерігали до виникнення ішемічного інсульту, ВЧК або іншої великої кровотечі, зміни чи припинення пероральної антикоагулянтної терапії, вибування зі страхового плану або до завершення періоду спостереження.

Вихідні характеристики пацієнтів аналізували за допомогою методів описової статистики. Частоту первинних і вторинних кінцевих точок розраховували як кількість подій на 100 пацієнто-років прийому антикоагулянтів. Результати аналізу пропорційних ризиків Кокса в підібраних когортах виражали як відносні ризики (ВР) та 95% довірчі інтервали (ДІ).

Проводили додатковий аналіз для визначення впливу дозування НОАК на їх ефективність і безпеку порівняно з варфарином. В аналіз включали лише тих пацієнтів, які отримували стандартну (вищу) дозу НОАК (апіксабан — 5 мг 2 рази на добу; дабігатран — 150 мг 2 рази на добу; ривароксабан — 20 мг 1 раз на добу) з повторним попарним підбором відповідних пацієнтів із групи варфарину.

Також виконували аналіз чутливості, для якого відібрали по 981 випадковому пацієнту з кожної когорти НОАК (відповідно до розміру найменшої вибірки — групи дабігатрану) й окремо попарно підібрали їм пацієнтів із групи варфарину у співвідношенні 1:1 (аналіз у зменшених когортах). Зазначені аналізи проводили для первинних точок ефективності та безпеки.

Результати

Було сформовано три незалежні попарно підібрані когорти пацієнтів із НКФП, які перенесли інсульт або ТІА: апіксабан проти варфарину (n=2514); дабігатран проти варфарину (n=1962); ривароксабан проти варфарину (n=5208).

На підставі розрахунку стандартизованих різниць когорти були визнані добре збалансованими (<10% відмінностей) за всіма незалежними перемінними, які враховувалися в логістичній регресії при попарному підборі. Вихідні характеристики кожної когорти НОАК/варфарин представлені в таблиці. Тривалість спостереження (середня $\pm$ стандартне відхилення) становила 0,5 $\pm$ 0,5, 0,6 $\pm$ 0,6 та 0,6 $\pm$ 0,6 року в когортах апіксабану, дабігатрану та ривароксабану відповідно.

За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса апіксабан і дабігатран порівняно з варфарином асоціювалися з недостовірним зниженням ризику настання комбінованої кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» на 30 і 47% відповідно, без достовірної різниці ризику великих кровотеч (рис.). Ривароксабан асоціювався з достовірним зниженням ризику інсульту або ВЧК на 55% (p=0,001) і не мав достовірного впливу на частоту великих кровотеч (рис.). Ризик ішемічного інсульту був недостовірно нижчим у когорті апіксабану чи дабігатрану (p $\geq$ 0,18), але достовірно нижчим у результаті прийому ривароксабану (на 52%). Частота ВЧК не мала достовірних відмінностей у жодній із груп НОАК порівняно з варфарином.

20,8; 17,7 і 26,2% пацієнтів із груп апіксабану, дабігатрану та ривароксабану відповідно отримували знижені дози препаратів (<5 мг 2 рази на добу апіксабану, <150 мг 2 рази на добу дабігатрану та <20 мг 1 раз на добу ривароксабану). Додатковий аналіз із урахуванням даних лише від тих пацієнтів, які приймали стандартні дози НОАК, не виявив істотних відмінностей результатів за первинними точками ефективності та безпеки від результатів основного аналізу. ВР настання комбінованої кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» становив 0,85; 0,73 та 0,30 для порівнянь апіксабан/варфарин, дабігатран/варфарин і ривароксабан/варфарин відповідно.

Таблиця. Деякі вихідні характеристики попарно підібраних пацієнтів із когорт порівняння НОАК та варфарину						
Перемінні	Апіксабан (n=1257)	Варфарин (n=1257)	Дабігатран (n=981)	Варфарин (n=981)	Ривароксабан (n=2604)	Варфарин (n=2604)
Демографічні						
Вік, медіана (міжквартильний діапазон)	74 (63, 82)	74 (63, 82)	73 (63, 80)	73 (64, 82)	72 (63, 81)	73 (63, 82)
Чоловіків, %	54,0	55,8	51,8	52,3	53,1	53,7
Супутні захворювання						
Гіпертензія, %	84,2	83,4	73,2	75,3	76,9	76,5
Цукровий діабет, %	33,4	34,1	32,8	32,1	32,5	32,3
Серцева недостатність, %	19,6	18,8	18,0	17,9	18,6	18,2
Великі кровотечі в анамнезі, %	6,1	6,0	3,8	2,8	4,6	4,9
Оцінки ризиків за шкалами						
CHA ₂ DS ₂ -VASc 2-3 бали, %	13,4	13,5	15,7	14,8	15,9	16,1
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥4 балів, %	86,6	86,5	84,3	85,2	84,1	83,9
Модифікована шкала HAS-BLED ≥3 балів, %	95,7	95,4	93,8	95,4	94,3	94,4

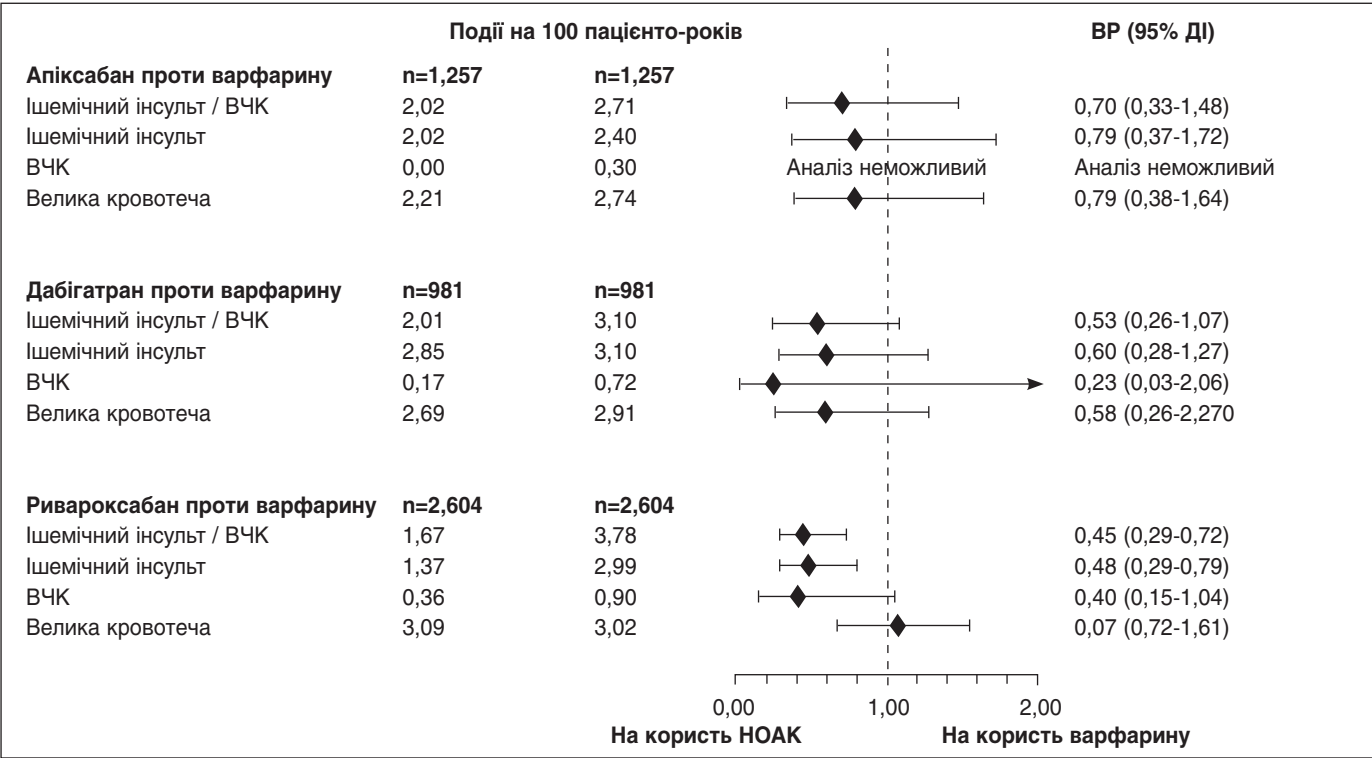


Рис. Частота подій та БР для кожної з попарно підібраних когорт НОАК порівняно з варфарином

БР великої кровотечі становив 0,64; 0,63 та 1,10 відповідно. Результати аналізу чутливості у зменшених когортах також не відрізнялися від результатів основного аналізу, хоча мали ширші 95% ДІ.

Обговорення

Основний аналіз продемонстрував, що апіксабан і дабігатран асоціювалися з недостовірним зниженням ризику настання комбінованої первинної

кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» у пацієнтів із НКФП та перенесеним інсультом/ТІА й майже не впливали на ризик великих кровотеч порівняно з варфарином. Ані дабігатран, ані апіксабан не знижували достовірно ризик розвитку ішемічного інсульту порівняно з варфарином. З усіх НОАК найчастіше в аналізованій популяції пацієнтів із НКФП використовували ривароксабан. Він достовірно знижував ризик настання комбінованої

первинної кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» на 55% та ризик ішемічного інсульту окремо на 52% порівняно з варфарином, не підвищуючи при цьому ризик великих кровотеч. Аналіз, обмежений лише стандартними дозами НОАК, дав результати, які узгоджувалися з основним аналізом, однак не було можливості визначити, чи справді вибір стандартної чи зниженої дози НОАК відповідав затвердженню інструкціям препаратів, тому ці результати слід інтерпретувати обережно.

У РКД, у яких порівнювали кожен із НОАК із варфарином, проводили підгрупові аналізи серед пацієнтів із та без попереднього інсульту чи ТІА. Не було виявлено жодних статистично достовірних відмінностей за впливом НОАК порівняно з варфарином на кінцеві точки: будь-який інсульт ($p \geq 0,16$ для всіх порівнянь), ішемічний (або невідомий) інсульт ($p \geq 0,12$ для всіх порівнянь), ВЧК ($p \geq 0,47$ для всіх порівнянь), велика кровотеча ($p \geq 0,36$ для всіх порівнянь). Жоден із НОАК, призначених пацієнтам із попереднім інсультом або ТІА, в усіх трьох основних дослідженнях не знижував достовірно ризик ішемічного інсульту порівняно з варфарином. Однак слід зазначити, що кількість пацієнтів, які перенесли інсульт чи ТІА, була відносно невеликою. Частіше використання ривароксабану порівняно з іншими НОАК, що показав аналіз REAFFIRM в умовах реальної практики в пацієнтів із перенесеними інсультами або ТІА, може свідчити про те, що лікарі віддають перевагу ривароксабану при лікуванні таких пацієнтів, тому що в дослідження ривароксабану ROCKET AF включили відносно більше пацієнтів із попереднім інсультом/ТІА (55%), аніж у дослідження ІІІ фази апіксабану (19%) та дабігатрану (20%).

Слід відзначити дефіцит порівняльних даних щодо ефективності та безпеки різних НОАК (як проти варфарину, так і порівняно з іншими НОАК) у великих проспективних реєстрах пацієнтів із НКФП. Поточні проспективні дослідження та реєстри здебільшого ведуть та аналізують як неінтервенційні одногілкові дослідження, в які залучають усіх пацієнтів із НКФП (XANTUS, Dresden NOAC Registry тощо). Вони надають інформацію про підтверджені клінічні події в реальній практиці, такі як інсульт і великі кровотечі. Показники частоти інсультів і великих кровотеч, отримані в дослідженні REAFFIRM, були вищими, ніж у загальній популяції НКФП проспективних досліджень. Це передбачувано, оскільки пацієнти, які вже перенесли інсульт, порівняно з тими, що без інсульту в анамнезі, мають вищий ризик розвитку як повторного інсульту, так і кровотечі.

Показники ВР інсульту, отримані у вторинному аналізі для НОАК порівняно з варфарином, подібні за величиною до тих, які доповідали в попередніх аналізах страхових баз даних пацієнтів з або без інсульту/ТІА в анамнезі. Це надає впевненості в ефективності НОАК у пацієнтів із НКФП.

У підсумку результати дослідження REAFFIRM, у якому три НОАК порівнювали з варфарином у пацієнтів із НКФП та перенесеними інсультами/ТІА, цілком узгоджуються з результатами клінічних досліджень ІІІ фази та попередніх підгрупових аналізів. Усі НОАК не поступаються варфарину щодо впливу на ризик ішемічних інсультів, ВЧК і великих кровотеч у пацієнтів із перенесеним інсультом / ТІА в реальній клінічній практиці.

Підготував Дмитро Молчанов ■

Імплементация оновлених Європейських стандартів із діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні

18–19 квітня в м. Києві відбулася VII Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності. Керівник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Леонід Георгійович Воронков** узагальнив сучасні принципи та доказову базу застосування бета-адреноблокаторів при лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) бета-блокатори (ББ) показані в поєднанні з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) усім пацієнтам із клінічно маніфестною СН (II-IV функціональний клас – ФК за NYHA) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ <40%) із метою зниження ризику госпіталізацій і підвищення виживання (найвищий клас рекомендації – I, рівень доказів A).

Докази позитивного впливу на прогноз хворих із ХСН у клінічних дослідженнях були отримані для трьох ББ – бісопрололу (дослідження CIBIS II), метопрололу (MERIT-HF) та карведилолу (COPERNICUS). Усі ББ майже однаковою мірою покращували виживання пацієнтів – на 34–35%, проте слід зазначити, що в дослідження карведилолу COPERNICUS залучали лише найтяжчих хворих із IV ФК ХСН та ФВ <25%. За даними об'єднаного аналізу результатів згаданих досліджень вираховували кількість смертельних випадків, яким можна запобігти в результаті лікування 1000 пацієнтів протягом 1 року: для метопрололу сукцинату (пролонгована форма) – 38, для бісопрололу – 41, для карведилолу – 71 (J. McMurray, M. Kendall, 2002).

Професор Л.Г. Воронков нагадав, що при декомпенсованій СН із перевантаженням рідиною та симптомами застою не можна розпочинати терапію ББ. Найкраще це робити відразу після стабілізації стану

та полегшення застійних явищ, але обов'язково в стаціонарі, до виписки хворого. Мінімальну дозу слід поступово нарощувати, зважаючи на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і самопочуття пацієнта. Цільова ЧСС має становити 60 уд/хв, і якщо її досягнуто, то далі підвищувати дозу ББ недоцільно.

Схему титрування лектор розглянув на прикладі карведилолу, який наразі є оптимальним ББ для хворих на ХСН. Стартова доза становить 3,125 мг 2 рази на добу, цільова доза – 25 мг 2 рази на добу. Збільшувати дозу слід не менш ніж із двотижневими інтервалами. У разі виникнення побічних явищ, наприклад гіпотензії, можна тимчасово зменшити дозу, подовжити інтервал титрування чи замість подвоєння дози збільшувати її на 50%. Для досягнення цільової дози може знадобитися від кількох тижнів до кількох місяців, однак якщо її досягнути не вдається через розвиток побічних ефектів, то слід зупинитися на найвищій переносимій дозі.

Коментуючи доказову базу ББ у лікуванні ХСН, лектор наголосив, що карведилол у своєму класі має найвищий результат зниження смертності серед пацієнтів із ХСН порівняно з плацебо – на 65% за рік терапії, за даними американської програми досліджень карведилолу (M. Packer et al., 1996), і його досі не перевершено. При прямому порівнянні в дослідженні COMET карведилол упевнено перевершив метопролол за впливом на загальну смертність (на 17%) і серцево-судинну смертність (на 20%).

Чим вищою є доза ББ при тривалому прийомі, тим надійніше захищений міокард від впливу катехоламінів. У результаті за тривалого застосування ББ поступово зростає ФВ. Цього важче досягнути у хворих із великим постінфарктним рубцем, а найкраще реагують на терапію ББ хворі з гіпертензивною та дилатаційною кардіоміопатіями. Згідно з даними порівняльного метааналізу плацебо-контрольованих досліджень за участю 1936 пацієнтів із ХСН зростання

ФВ на тлі прийому карведилолу вдвічі більше, ніж при лікуванні ретардною формою метопрололу (M. Packer et al., 2001).

Данський реєстр ХСН, до якого включили дані майже 60 тис. хворих із 1995 по 2011 рік, показав, що під час прийому карведилолу смертність пацієнтів була істотно нижчою (на 27%) за відповідні показники в когортах інших ББ (R. Bolling et al., 2014). Ці дані, отримані в умовах рутинної практики, підтверджують переваги карведилолу щодо здатності покращувати прогноз при ХСН.

Пояснення цієї виключної клінічної користі знайдено у відмінній від інших ББ будові молекули карведилолу та його додаткових механізмів дії. Крім β_1 - та β_2 -адренорецепторів, карведилол блокує α -адренорецептори, що визначає його периферичний вазодилаторний ефект. Блокада α_1 -рецепторів, локалізованих у міокарді та периферичних судинах, зумовлює не лише гемодинамічне розвантаження серця, а й покращення ниркового кровотоку та перфузії скелетних м'язів, завдяки чому підвищується толерантність до фізичних навантажень (чого не спостерігається при терапії кардіоселективними ББ). Професор Л.Г. Воронков представив результати власних досліджень, у ході яких уже через 3 міс лікування Коріолом (препарат карведилолу з найбільшим досвідом застосування в Україні) у пацієнтів із ХСН покращувалося кровопостачання та збільшувалася максимальна сила довільних скорочень м'язів нижніх кінцівок.

Карбазольна група молекули карведилолу здатна знешкоджувати вільні кисневі радикали, які окислюють оксид азоту (NO), продукований судинним ендотелієм. Отже, карведилол запобігає деградації NO, біодоступність якого у хворих на ХСН значною мірою знижена. Звідси позитивний вплив карведилолу на механізми ендотеліозалежної вазодилатації та авторегуляції кровотоку (Л.Г. Воронков, І.А. Шкурат, 2006). Стан біологічної функції ендотелію певною мірою визначає прогноз хворих: у німецькому дослідженні 5-річне виживання хворих із ХСН драматично відрізнялося між добре збалансованими за основними клінічними характеристиками групами зі збереженою та зниженою ендотеліозалежною вазодилатацією (D. Fischer et al., 2005).

Блокада β -адренорецепторів захищає міокард від проаритмогенних катехоламінергічних стимулів, тому в усіх дослідженнях ББ при ХСН реєстрували зниження частоти виникнення порушень ритму, зокрема миготливої аритмії. Найбільшою мірою цей ефект проявлявся в карведилолу: відносний ризик 0,53 порівняно з плацебо, за даними дослідження

COPERNICUS, і 0,53 – за даними CAPRICORN. Це пояснюється неселективною взаємодією карведилолу як із β_1 -, так і з β_2 -адренорецепторами.

Дослідження CAPRICORN проводили у хворих із СН (ФВ <40%), яка була діагностована в гостру фазу інфаркту міокарда (ІМ). Карведилол призначали з перших годин ІМ. При подальшому спостереженні протягом 2,5 року в цій групі хворих на 23% зменшилася серцево-судинна смертність. Серед пацієнтів, які вижили, реєстрували на 41% менше повторних ІМ. Таких результатів при лікуванні постінфарктних пацієнтів не було отримано із жодним іншим ББ.

Насамкінець професор Л.Г. Воронков розглянув кілька практичних питань щодо застосування ББ.

Чи виправдано розпочинати терапію ББ у пацієнтів, які щойно виведені зі стану декомпенсації?

Позитивну відповідь на це запитання було отримано при субаналізі дослідження COPERNICUS. У пацієнтів, яким карведилол починали титрувати відразу після звільнення від надлишку рідини та навіть із залишковими явищами застою, вплив на кінцеві точки смертності та повторних госпіталізацій був навіть більшим, аніж у загальній вибірці дослідження (E.V. Roecker et al., 2002). Тому не слід відкладати призначення ББ на амбулаторний етап лікування.

Чи можна призначати ББ пацієнтам із дуже низькою ФВ ЛШ?

Відповідь на це запитання знову знаходимо в дослідженні COPERNICUS, вибірка якого охоплювала виключно пацієнтів із ФВ ЛШ <25%. До того ж окремий аналіз показав, що карведилол так само ефективно знижував смертність і частоту госпіталізацій навіть серед хворих із показником <15% (H.A. Katus et al., 2002).

Що краще призначити хворому з небезпечною для життя шлуночковою аритмією – аміодарон чи ББ?

Слід нагадати, що саме ББ, а не антиаритмічні препарати, покращують прогноз таких хворих. Доведено ефективною є стратегія поступового нарощування дози ББ. У дослідженні USCP на тлі лікування хворих із ХСН карведилолом додатково до базисної терапії інгібіторами АПФ та діуретиками реєстрували зниження частоти раптової серцевої смерті (РСС) на 56%.

У підсумку карведилол залишається оптимальним ББ для призначення хворим із ХСН з огляду на унікальне поєднання фармакологічних властивостей і доказів покращення життєвого прогнозу.

Президент Української асоціації фахівців з ехокардіографії, доктор медичних наук, професор Юрій Андрійович Іванів (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького) розглянув особливості перебігу та лікування СН у дорослих хворих із вродженими вадами серця (ВВС).

Удосконалення медичної допомоги хворим із ВВС сприяло збільшенню їх виживання до дорослого віку. Як наслідок, поширеність дорослих ВВС швидко зростає. У Європі нараховується 1,2 млн дорослих із ВВС. Ця група пацієнтів набуває дедалі більшого значення як «постачальник» нових випадків СН, оскільки навіть прооперовані в дитячому віці вади камер серця та великих судин зрештою можуть призводити до декомпенсації кровообігу в дорослому віці.

Згідно з даними данського реєстру дорослі з ВВС, які надходять до стаціонару із СН, мають у 5 разів вищий ризик смерті, ніж ті, які не потребують госпіталізації (C.L. Verheugt et al., 2010). Смертність становила 2,8% за 24865 пацієнто-років. ХСН реєстрували у 26% випадків у дорослих із ВВС, раптову смерть — у 19%. Середній вік хворих на момент смерті становив 51 рік (від 20 до 91 року).

Фактори, які зривають компенсаторні механізми при ВВС, і патофізіологічні механізми розвитку СН у таких пацієнтів характеризуються значною різноманітністю. На відміну від набутих хвороб серця при ВВС виділяють різні сценарії систолічної дисфункції, які визначаються морфологічними особливостями та умовами функціонування шлуночків:

- системний шлуночок, який є морфологічно лівим;
- системний шлуночок, який є морфологічно правим;
- морфологічно правий підлегеновий шлуночок;
- єдиний шлуночок (широкий спектр аномалій, за яких обидва передсердя повністю чи майже повністю сполучаються з однією функціонально єдиною шлуночковою камерою).

Систолічна дисфункція системного шлуночка, який є морфологічно лівим, може розвиватися внаслідок цілої низки причин:

- перевантаження тиском (аортальний стеноз, коарктація аорти);
- об'ємного перевантаження (недостатність аортального клапана, дефект міжшлуночкової перегородки);
- пошкодження міокарда (недостатній захист під час операції зі штучним кровообігом);

— аномальної архітекτονіки міокарда (некомпактність);

— аномальної геометрії підлегенового шлуночка, що впливає на діастолічне наповнення системного шлуночка (наприклад, тяжка недостатність клапана легеневої артерії після операції з приводу тетради Фалло).

Причинами систолічної дисфункції морфологічно правого підлегенового шлуночка можуть бути об'ємне перевантаження (тяжка недостатність клапана легеневої артерії після операції з приводу тетради Фалло) чи перевантаження тиском (значна обструкція вихідного тракту правого шлуночка — ПШ).

Недостатність системного шлуночка, який є морфологічно правим (наприклад, при транспозиції магістральних судин), найчастіше розвивається за механізмом перевантаження тиском, оскільки будова та маса міокарда ПШ не розраховані на подолання високого системного тиску. Як правило, такий шлуночок «зношується» до 30-річного віку хворих.

Ведення дорослих із ВВС є актуальним міждисциплінарним завданням, яке потребує послідовності та узгодженості дій педіатрів, кардіологів, кардіохірургів і фахівців функціональної діагностики. Пацієнти можуть не скаржитися, навіть коли насосна функція системного шлуночка значною мірою знижена. Основним методом діагностики є ехокардіографія, яка допомагає з'ясувати (якщо виявлено вперше) чи підтвердити основний діагноз ВВС, виявити супутні чи залишкові аномалії та ускладнення після проведеної корекції, оцінити функцію шлуночків, стежити за перебігом патології в динаміці.

Доповідач звернув увагу на те, що дисфункція шлуночків, зумовлена нелікованою чи недостатньо скорегованою ВВС, у дорослому віці може поєднуватися з набутою ішемічною хворобою серця (ІХС), а також із тахіаритмічним ремоделюванням камер серця (при миготливій аритмії чи тріпотінні передсердь, пароксизмальній тахікардії). Тому під час визначення стратегії лікування слід урахувувати сукупність причин і факторів, які сприяють прогресуванню СН.

У дорослих із ВВС перебіг СН має багато особливостей, зумовлених анатомічним характером аномалії та повнотою її корекції. Рандомізованих досліджень ефективності медикаментозної терапії в цієї категорії хворих наразі не проводили. Для перевантаження неспроможного системного чи єдиного шлуночка серця емпірично застосовують інгібітори АПФ, ББ, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів — АМР (спіронолактон), для зниження опору

в системі легеневих артерій і покращення наповнення шлуночків — інгібітори фосфодіестерази (силденафіл). Проте їхня роль при декомпенсованих ВВС не є такою однозначною, як в інших випадках СН.

Існують деякі підстави вважати карведилол ефективним препаратом для зменшення наслідків хронічного перевантаження міокарда при ВВС. N. Ishibashi і співавт. 2006 року опублікували перший випадок успішного застосування карведилолу в 27-річного чоловіка з тяжкою СН єдиного шлуночка, яка розвинулася після операції Фонтена. Карведилол призначали в початковій дозі 2 мг на добу з титрацією до 30 мг на добу. Катетеризація серця через рік прийому карведилолу засвідчила падіння тиску в передсерді та покращення функції єдиного шлуночка. Через 5 років ті самі автори доповіли про результати застосування карведилолу вже у 51 хворого з недостатністю функціонально єдиного шлуночка, які утворювали три групи: після операції Фонтена, після операції Гленна та неоперовані. Середній вік хворих становив 10 років, водночас найстаршим було 34 роки. Дозу карведилолу титрували з 0,04 мг/кг маси тіла до 0,42 мг/кг. Через 11 міс ФВ достовірно зросла з 35 ± 12 до $40 \pm 11\%$, а в групі операції Фонтена ще більше — з 35 ± 15 до $45 \pm 9\%$ ($p < 0,05$). Симптоми й скарги хворих також зменшилися. Знизився ФК СН за NYHA, зменшилася потреба в діуретиках.

Професор Ю.А. Іванів поділився досвідом застосування карведилолу (Коріол) у 31-річної жінки з L-транспозицією магістральних судин і з морфологічно правим системним шлуночком, яка не мала скарг при ФВ 34%. Наразі вона приймає Коріол по 12,5 мг 2 рази на добу та спіронолактон по 25 мг 1 раз на добу для сповільнення прогресування СН.

Отже, проблема СН у дорослих осіб із ВСС набуває актуальності, оскільки такі пацієнти дедалі частіше трапляються в практиці кардіологів. Підходи до медикаментозного лікування, котрі вважаються доведеними в основній популяції систолічної СН зі зниженою ФВ, іще потребують вивчення в цієї складної категорії хворих.

Іще одна лекція професора Л.Г. Воронкова була присвячена застосуванню АМР у терапії ХСН.

Наразі ця група препаратів належить до головної триади засобів із позитивним впливом на виживання при ХСН разом із інгібіторами АПФ і ББ. Лектор окреслив дві стратегії застосування АМР:

1) як калійзберігаючий діуретик при декомпенсованій ХСН — у середніх і високих дозах 100–200 мг

на добу (як правило, з цією метою використовують спіронолактон як більш доступний препарат);

2) для покращення прогнозу при стабільному перебігу ХСН або у хворих зі зниженою ФВ ЛШ після перенесеного ІМ у режимі постійної низькодозової терапії 25–50 мг на добу (в рамках цієї стратегії краще вивченим є еплеренон).

Перша стратегія ґрунтується на швидкому блокуванні мінералокортикоїдних рецепторів (МР) епітеліоцитів ниркових каналців, у результаті чого посилюється діурез і реалізується калійзберігаюча дія. Друга стратегія ґрунтується на тривалому блокуванні МР, які локалізуються в судинах, серці, нирках, макрофагах, тканинах головного мозку й опосередковують негативні наслідки надлишкового вивільнення альдостерону — дисфункцію ендотелію, вазоконстрикцію, фіброз міокарда, системну запальну відповідь, затримку натрію та води в організмі тощо. В умовах бурхливого перебігу реакцій вільнорадикального окислення, котрі супроводжують серцево-судинні захворювання, МР стають чутливими також до кортизолу, відомого як гормон хронічного стресу. Тому термін «антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів» прийшов на зміну старому визначенню цієї групи препаратів як антагоністів альдостерону. Ефекти блокади МР трансформуються у сповільнення процесів ремоделювання судин і серця, пригнічення системних альдостерон- та кортизолзалежних механізмів прогресування СН, стабілізацію провідності міокарда та зниження ризику фатальних аритмій.

Історія застосування АМР для покращення прогнозу при ХСН починається з 1999 року, коли були опубліковані результати дослідження RALES за участю хворих III–IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Спіронолактон у дозі 25 мг додатково до стандартної на той час терапії ХСН (серцеві глікозиди, діуретики та інгібітори АПФ) підвищував показник виживання пацієнтів на 30%, переважно за рахунок зменшення кількості випадків РСС.

Згодом на зміну спіронолактону був розроблений і випробуваний селективний АМР еплеренон (оригінальний препарат Інспра). Він вибірково блокує лише рецептори до альдостерону й практично не взаємодіє з рецепторами до інших мінералокортикоїдних гормонів, чим пояснюється краща переносимість при тривалому прийомі.

У дослідженні EPHESUS (2003) еплеренон призначали пацієнтам із 3–4-ї доби гострого ІМ додатково

до стандартної терапії за наявності систолічної дисфункції ЛШ (ФВ <40%) або цукрового діабету. Початкова доза становила 25 мг на добу, через місяць її підвищували до 50 мг на добу. В результаті за 24 міс спостереження відзначено зниження частоти РСС на 21%, загальної смертності – на 15%. Пацієнти з ФВ <30% отримали найбільшу користь від застосування еплеренону: зменшення частоти РСС у них становило 33%.

Та найбільше значення мають результати цього дослідження в перші 30 днів, адже саме в перший місяць після інфаркту ризик смерті пацієнтів найвищий. Зниження загальної смертності в групі еплеренону сягало 31%; частота РСС знизилася за цей час на 37%. Найбільш виразними ефекти еплеренону були в пацієнтів із ФВ <30%: зниження загальної смертності на 43%, серцево-судинної смертності – на 44%, РСС – на 58% відносно групи плацебо. Отже, призначення низької дози еплеренону постінфарктним хворим зі зниженою ФВ має позитивний вплив на прогноз, який можна порівняти за величиною з ефектами реваскуляризації міокарда та антитромбоцитарної терапії.

Результати дослідження EPNESUS були враховані при розробленні рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування гострого ІМ з елевацією сегмента ST (2012): терапія еплереноном показана хворим із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ і ознаками СН або цукровим діабетом за умови виключення ниркової недостатності чи гіперкаліємії (клас рекомендації I, рівень доказів B).

Лектор зазначив, що призначення після ІМ спіронолактону як АМР не виправдане, оскільки відсутні прямі докази ефективності. Цей препарат вивчався лише у хворих на ХСН. Про переваги еплеренону свідчать також дані експериментального дослідження на моделі ІМ, в якому еплеренон підвищував виживання тварин, зменшував об'єм інфаркту та прискорював неоваскуляризацію міокарда, підвищував ФВ із достовірними відмінностями від групи спіронолактону (D. Fraccarolo et al., 2015).

Згодом у дослідженні EMPHASIS-HF (2010) було переконливо доведено користь від призначення еплеренону хворим із ХСН та ФВ ЛШ $\leq 30\%$, які отримували сучасну оптимальну терапію ББ та інгібіторами АПФ. У дозі 50 мг на добу еплеренон знижував загальну смертність на 24%, а частоту госпіталізацій із приводу СН – на 42% за 3 роки спостереження. Субаналіз дослідження виявив, що на тлі терапії еплереноном на 42% знижувалася частота нових випадків фібриляції передсердь (ФП).

Специфічні побічні ефекти АМР пов'язані з ефектом затримки калію. Гіперкаліємія виникала

достовірно частіше в групі еплеренону, але призводила до відміни препарату дуже рідко – в 1,1% хворих порівняно з 0,9% у групі плацебо. Насамкінець лектор нагадав про необхідність контролю функції нирок за показником швидкості клубочкової фільтрації, а також рівня калію в плазмі крові перед початком прийому АМР, через 1, 3 та 6 міс терапії. У пацієнтів зі схильністю до гіперкаліємії уникненню останньої сприяє обмеження вживання певних продуктів харчування, багатих на калій, наприклад томатної пасти, апельсинового та грейпфрутового соків, бананів і деяких інших. За умови дотримання цих простих правил еплеренон є безпечним засобом для подовження тривалості життя хворих на ХСН.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Хірургія серця і магістральних судин у дорослих», доктор медичних наук Костянтин Володимирович Руденко (ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» – НІССХ, м. Київ) розповів про можливості кардіохірургічного лікування ХСН в Україні. Він зазначив, що сьогодні вітчизняні кардіохірурги виконують майже весь спектр втручань, які застосовують у розвинених країнах: усі види відкритої реваскуляризації міокарда (аортокоронарне шунтування – АКШ), коронаровентрикулографію та малоінвазивні катетерні процедури, реконструкцію клапанів серця при тяжких стенозах або недостатності; імплантацію кардіовертерів-дефібриляторів і пристроїв ресинхронізуючої терапії. В Україні наразі не виконують лише трансплантацію серця у зв'язку з відсутністю відповідного закону, хоча хірурги та клініки готові до таких операцій. Слід зауважити, що українські фахівці за кваліфікацією не поступаються європейським колегам, а українські високоспеціалізовані центри в деяких аспектах навіть випереджають провідні світові клініки. Наприклад, 96% усіх операцій АКШ фахівці НІССХ виконують на працюючому серці, без застосування штучного кровообігу, що забезпечує багато переваг, і це один із найвищих показників у Європі. Завдяки удосконаленню операційної методики летальність при АКШ знизилася з 6,7% у 2000 році до 0,5% за 2016-2017 роки.

Разом із тим доповідач наголосив, що загальна кількість проведених кардіохірургічних втручань не задовольняє потреб населення в такій допомозі. «Опериємо мало не тому, що не вміємо оперувати, – пояснює фахівець. – Минулого року в Україні виконано понад 29 тисяч операцій на серці та інвазивних процедур. 28 центрів, у тому числі регіональні, оперують

на відкритому серці. 39 центрів виконують імплантацію кардіостимуляторів. Однак галузь потерпає від таких хронічних проблем, як значне недофінансування, недостатня інформованість населення та лікарів терапевтичних спеціальностей щодо можливостей і показань до інвазивної діагностики та хірургічного лікування. Як наслідок, за кількістю кардіохірургічних втручань щодо чисельності населення Україна стабільно посідає одне з останніх місць у світі».

Відтак доповідач закликав кардіологів не зволікати з направленням на коронарентрикулографію пацієнтів, яким вона показана, а саме: при стенокардії напруження високих ФК; нестабільній стенокардії; стенокардії, що виникла вперше; постінфарктній стенокардії та інших ускладненнях ІМ (аневризмі ЛШ, мітральній недостатності). Своєчасна верифікація діагнозу ІХС, визначення ступеня ураження коронарних артерій і реваскуляризація міокарда здатні запобігти розвитку тяжкої СН. К.В. Руденко також звернув увагу присутніх на показання до інших видів кардіохірургічної допомоги.

Успішність хірургічної реваскуляризації залежить від життєздатності міокарда. Наразі доступні такі методи оцінювання життєздатності міокарда, як магнітно-резонансна томографія з гадолінієвим контрастуванням, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія та гістологічні методи, за допомогою яких можна визначити доцільність виконання стентування чи АКШ.

Останніми роками кардіохірурги та інвазивні кардіологи наблизилися до консенсусу стосовно переваг АКШ або стентування. Результати 5-річного дослідження SYNTAX продемонстрували, що пацієнти з багатосудинним (трисудинним) ураженням, особливо при стенозах стовбура лівої коронарної артерії, дістають більше користі від АКШ. У пацієнтів із менш складним ураженням коронарної артерії перкутанне коронарне втручання може бути прийнятним методом лікування.

Ще один важливий напрям хірургічної допомоги хворим на ХСН в умовах відсутності можливості пересадки серця — це корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів. У НІССХ застосовують методику анулопластики мітрального та тристулкового клапанів із формуванням демпферного каркаса, зведенням папілярних м'язів, що дає змогу відтермінувати трансплантацію серця, а в багатьох випадках і зовсім відмовитися від неї.

Із 2007 по 2016 рік у НІССХ було проведено ресинхронізаційну терапію з імплантацією трикамерних

штучних водіїв ритму серця у 224 хворих на ХСН. Ця терапія показана пацієнтам із ФВ ЛШ <35% та повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса з тривалістю комплексу QRS >150 мс при синусовому ритмі, а також може розглядатися в пацієнтів із постійною формою ФП і широкими комплексами QRS. Серцева ресинхронізуюча терапія (СРТ) дає змогу істотно покращити показники серцевої гемодинаміки та підвищити якість життя хворих, проте її застосування в Україні обмежене через високу вартість пристроїв.

Завідувач лабораторії електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження НІССХ Борис Богданович Кравчук нагадав про роль катетерної абляції в лікуванні та профілактиці аритмогенної СН, розглянувши це питання у двох аспектах — аритмогенної дисфункції ЛШ в осіб без анамнезу серцево-судинних захворювань та аритмій на тлі ХСН. У першому випадку йдеться про кардіоміопатію, індуковану тахікардією (тахікардіоміопатія). Це систолічна та/або діастолічна лівошлуночкова дисфункція, що поступово розвивається внаслідок тривало підвищеної ЧСС і може повністю регресувати після усунення причин тахікардії. Патологічне ремоделювання серця зумовлюють суправентрикулярні порушення ритму (миготлива аритмія чи тріпотіння передсердь, стійка передсердна тахікардія, рідше атріовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія), а також шлуночкова тахікардія та екстрасистолія.

Згідно із сучасними експертними рекомендаціями катетерна абляція є методом вибору при лікуванні практично всіх тахіаритмій. Точно визначити субстрат, який підлягає абляції, допомагає інвазивне електрофізіологічне дослідження (ЕФД). Доповідач навів кілька клінічних прикладів, коли саме після проведення ЕФД встановлювали правильний діагноз та виконували радикальне катетерне втручання в пацієнтів, які тривалий час безуспішно лікувалися з приводу інших аритмій.

Так, молодій жінці, яка тривалий час скаржилася на напади серцебиття, було встановлено діагноз ФП; після невдалого лікування антиаритмічними препаратами з 2006 по 2010 рік вона перенесла три безуспішні процедури ізоляції легеневих вен. Унаслідок постійних пароксизмів аритмії поступово наростали ознаки систолічної дисфункції міокарда (ФВ ЛШ знизилася до 35%), які потребували частих (4-5 разів на рік) госпіталізацій. Інвазивне ЕФД з електроанатомічним картуванням лівого передсердя,

яке було проведено в травні 2014 року, підтвердило бездоганно виконану ізоляцію легеневих вен. Однак провокаційні проби виявили справжню причину систолічної дисфункції ЛШ – атріовентрикулярну вузлову нерцепрокну тахікардію (два скорочення шлуночків на один синусовий комплекс). Ця аритмія дуже добре піддається катетерному лікуванню. Зона радіочастотної абляції – перехід між гирлом коронарного синусу й тристулковим клапаном. Повторне обстеження через 6 міс засвідчило повну відсутність надшлуночкової екстрасистолії, відновлення ФВ ЛШ та покращення якості життя пацієнтки.

Цей клінічний випадок є показовим, оскільки згідно із сучасними рекомендаціями з лікування суправентрикулярних аритмій ЕФД слід виконувати (клас рекомендації I), якщо разом із пацієнтом приймається рішення про катетерне лікування чи в разі неефективності медикаментозної антиаритмічної терапії. У пацієнтки всі три процедури абляції з приводу ФП (у тому числі дві – в Польщі та Австрії) були виконані за направленнями кардіологів без попереднього проведення ЕФД.

Іще один приклад: жінка, яка мала напади серцебиття з 2004 року, діагноз ФП і з 2012 року отримувала повне медикаментозне лікування СН (ІІІ ФК за NYHA; ФВ ЛШ 30-35%), узагалі жодного разу не була направлена на консультацію до електрофізіолога. ЕФД уперше було проведено 2015 року; виявлено ектопічну передсердну тахікардію з гирла коронарного синусу, одразу ж виконано абляцію, після якої спостерігалось повне відновлення функції міокарда.

Згідно з європейськими рекомендаціями 2016 року катетерна абляція при ФП рекомендована пацієнтам, які мають симптомні рецидиви пароксизмальної ФП, незважаючи на постійну антиаритмічну терапію (аміодарон, дронедазон, флекаїнід, пропafenон, соталол), і перевагу віддають подальшому лікуванню, спрямованому на контроль ритму. Катетерну абляцію слід виконувати в експертному центрі (клас рекомендації I, рівень доказів A). Доповідач наголосив, що найбільш ефективним катетерне лікування є на стадії пароксизмальної ФП.

У пацієнтів із ФП, яка розвивається на тлі ХСН, катетерна абляція розглядається як альтернатива тривалому лікуванню аміодароном (клас рекомендації Іа, рівень доказів В). У 2016 році були опубліковані результати багатоцентрового рандомізованого дослідження ААТАС, у ході якого катетерна абляція в пацієнтів із ІІ-ІІІ ФК за NYHA СН та ФВ ЛШ <40% продемонструвала істотну перевагу

над лікуванням аміодароном щодо результатів лікування персистуючої ФП.

Згідно з експертним консенсусом щодо застосування катетерної абляції (EHRA/HRS/APHRS, 2014) при ідіопатичних формах шлуночкових аритмій показання є такими:

- симптомна чи безсимптомна шлуночкова тахікардія / шлуночкова екстрасистолія будь-якої локалізації, яка може призвести до розвитку дисфункції ЛШ, і стійка до медикаментозної терапії;

- нестійка шлуночкова аритмія з дисфункцією ЛШ за відсутності інших причин виникнення останньої.

Доповідач навів результати наукової роботи, виконаної на базі НІССХ, у яких показана кореляція між кількістю шлуночкових екстрасистол у добовому ритмі пацієнтів і зниженням ФВ ЛШ. Успішно виконана радіочастотна абляція ектопічного вогнища в 11 пацієнтів із дисфункцією ЛШ, яка була індукована шлуночковою екстрасистолією, привела до поступового відновлення ФВ протягом наступних 6 міс.

В іншому дослідженні у хворих із виразною систолічною дисфункцією та ХСН було досягнуто підвищення ефективності СРТ (імплантованим трикамерним водієм ритму) після усунення шлуночкової екстрасистолії. Зростання частки шлуночкових екстрасистол >20% у добовому ритмі є причиною відсутності відповіді на ресинхронізаційну терапію. Абляція субстрату шлуночкової екстрасистолії дала змогу достовірно підвищити відсоток бівентрикулярної стимуляції з 76 ± 12 до $98 \pm 2\%$, що покращило ІІІ ФК СН за NYHA до ІІ ФК.

Отже, інвазивне ЕФД – це вирішальний метод вибору стратегії лікування пацієнтів із тахіаритміями, особливо в разі стійких і резистентних до медикаментозного лікування тахікардіоміопатій у молодих людей без інших виявлених причин СН. Катетерна абляція є методом вибору, який забезпечує радикальне усунення субстрату тахікардіоміопатії, відновлення функції ЛШ і повного одужання таких пацієнтів. Катетерна абляція субстрату порушень ритму є ефективним методом оптимізації результатів апаратного лікування (СРТ) та покращення прогнозу у відібраних пацієнтів із ХСН.

Професор кафедри внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Олександр Євгенійович Березін присвятив свою доповідь перспективним технологіям і методам лікування ХСН, які наразі не входять до жодних експертних рекомендацій, однак активно вивчаються в клінічних дослідженнях. Доповідач окреслив деякі

нові молекулярні мішені для фармакологічної та генної терапії ХСН, зокрема корегулятори скоротливої функції кардіоміоцитів SERCA2a та фосфоламбан, регулятори посттрансляційного репресингу – мікро-РНК для генів апеліну, фосфоламбану, прозапальних цитокінів, конексину, а також регулятори посттрансляційного процесингу білків – фосфодіестераза-5а, рецептори ендотеліну-1 тощо. Очікується, що шляхом впливу на ці молекулярні мішені можна підвищити скоротливість міофіламентів, зупинити апоптоз кардіоміоцитів, викликати десенситизацію бета-адренорецепторів та їхніх сигнальних систем, регрес кардіального фіброзу, активувати процеси клітинної регенерації.

Наприклад, експресія основного кальційзалежного білка саркоплазматичного ретикулуму – Ca^{2+} -АТФази SERCA2a знижується при ХСН, отже, відновлення його експресії та активності має сприяти підвищенню контрактильної здатності кардіоміоцитів незалежно від інших негативних патофізіологічних чинників, які діють в умовах ХСН (вазоконстрикції, затримки рідини). Наразі цю гіпотезу перевіряють у низці досліджень. Поки що рандомізоване дослідження CUPID (фаза IIb) не виявило переваг внутрішньокоронарного введення гена SERCA2a перед плацебо у хворих із ХСН. Цікаво, що багато відомих препаратів із класів інгібіторів АПФ, ББ, антагоністів кальцію також певною мірою впливають на експресію чи функцію SERCA2a, проте клінічне значення цих ефектів невідоме. У 2018 році очікуються результати нових досліджень генної терапії, спрямованої на посилення міокардіальної експресії SERCA2a.

Досягнення у сфері векторних технологій наближають клінічну реальність генної терапії, що ґрунтується на доставленні в міокард генетичного матеріалу для внутрішньоклітинного синтезу певних молекул із терапевтичними властивостями. Вектори – доставкові форми для терапевтичних генів, які наразі переважно представлені вірусними оболонками; водночас вивчаються й невірусні вектори – плазмідна ДНК і модифікована РНК, які не викликають імунної відповіді реципієнта.

Доповідач окремо спинився на сучасних дослідженнях клітинної терапії ХСН. Ідея про можливість заміщення загинувших кардіоміоцитів

новими, котрі розвиваються з недиференційованих аутологічних клітин-попередників, не нова. Проте останніми роками відбулися істотні зміни цієї концепції. Ствобурові клітини, трансплантовані в міокард, уже не розглядають як попередників нових кардіоміоцитів. Натомість вони здатні продукувати велику кількість факторів росту (паракринний ефект). Найбільш перспективною наразі вважається популяція мезенхімальних ствобурових клітин, що наявні в тканинах дорослої людини, таких як кістковий мозок і жирова тканина, тому не виникає проблем з їхньою доступністю. Мезенхімальні ствобурові клітини можна доволі легко ізолювати, а також розширити їхню популяцію. Вони мають високу здатність до трансдиференціації у функціональні кардіоміоцити та низку інших клітин, а також здатні модулювати імунні реакції своїм секретомом. І, врешті-решт, розроблено катетерні технології імплантації мезенхімальних ствобурових клітин у міокард хворих на ХСН. В експериментах на тваринах було підтверджено спроможність уведених ствобурових клітин викликати реакцію міокарда у вигляді потовщення стінки та підвищення індексу локальної скоротливості (Y. Cheng et al., 2013).

Водночас результати клінічних досліджень виявилися суперечливими. Метааналіз 38 досліджень (1114 хворих, які отримували клітинну терапію ХСН, 793 пацієнти контрольних груп), опублікований у Кокранівській бібліотеці (S.A. Fisher et al., 2016), виявив докази низької якості щодо впливу ствобурових клітин на однорічну смертність, частоту нефатального ІМ і частоту аритмій. Клітинна терапія не впливала на частоту госпіталізацій, у тому числі з приводу СН, а найголовніше – на ФВ, тобто не покращувала систолічну функцію, котра є основою покращення прогнозу в цієї категорії хворих. Вочевидь, підібрати ключ до складних механізмів регенерації міокарда є непростим завданням. Наразі триває пошук оптимального поєднання («коктейлів») ствобурових клітин різного походження з максимальним регенераторним потенціалом.

Підготував Дмитро Молчанов ■

Европейский конгресс по сердечной недостаточности и Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности (29 апреля – 2 мая, г. Париж, Франция)

Обзор материалов

Ценность суточного мониторирования ЧСС у пациентов с ХСН

Контроль сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) обычно заключается в единичном измерении частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время амбулаторного приема. Однако 24-часовой амбулаторный мониторинг ЧСС может дать более точную оценку индивидуального ритма. **V. Habenicht и соавт. (Австрия)** представили результаты проспективного исследования, в котором изучали связь между показателями единичных измерений ЧСС на приеме и средними значениями ЧСС при 24-часовом мониторировании у пациентов с хронической СН (ХСН) в условиях амбулатории. В испытании приняли участие 28 больных со стабильным течением ХСН (средний возраст – $62,6 \pm 10,3$ года; 35% – женщины; средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – $34 \pm 9\%$), у которых сначала определяли ЧСС в положении сидя и лежа на спине, а затем после суточного мониторирования (с помощью устройства для контроля уровня артериального давления – АД) вычисляли среднее значение ЧСС (ЧСС ≥ 70 уд/мин считалась повышенной).

В общей сложности средняя ЧСС в положении сидя составляла $69,5 \pm 15,6$ уд/мин, в положении лежа – $71,5 \pm 15,3$ уд/мин, а средняя суточная ЧСС – $67,6 \pm 10,6$ уд/мин. Среднесуточная ЧСС коррелировала с ЧСС в положении сидя (корреляция Пирсона; $r=0,620$; $p=0,001$) и в положении лежа на спине ($r=0,398$; $p=0,044$). ЧСС ≥ 70 уд/мин была зарегистрирована у 9 пациентов (33,3%) при измерении сидя, у 13 (46,4%) – в положении лежа и у 13 больных (48,1%) – при 24-часовом мониторинге. Среди пациентов с нормальными значениями ЧСС в положении

лежа ($n=14$) у 3 (21,4%) была зафиксирована повышенная ЧСС при суточном мониторировании и, наоборот, у 3 больных (23,1%) с повышенной ЧСС в положении лежа среднесуточная ЧСС оставалась в пределах нормы. При сравнении ЧСС, измеренной в положении сидя, со среднесуточной ЧСС у 5 (29,4%) участников было выявлено повышение последней, при нормальных значениях в положении сидя, в то время как у 2 (22,2%) пациентов с повышенной ЧСС в положении сидя ее показатель при 24-часовом мониторировании не выходил за рамки нормальной ЧСС.

Таким образом, у больных ХСН результаты единичного измерения пульса во время поликлинического приема умеренно коррелируют с показателями 24-часового мониторирования ЧСС. Результаты, полученные на приеме, как правило, оказываются выше среднесуточных значений. Примерно у каждого пятого пациента с нормальной ЧСС на приеме повышена среднесуточная ЧСС, в то время как у аналогичной доли пациентов с повышенной ЧСС на приеме фиксируются нормальные цифры среднесуточной ЧСС. Клиническая значимость выявленного расхождения и превосходство среднесуточной ЧСС над единичным измерением как целевого показателя при лечении СН должны быть изучены в дополнительных исследованиях.

Нужна ли новая классификация ХСН?

Итальянские ученые **P. Severino и соавт.** представили новую стадийную классификацию СН, а также результаты исследования, в котором сравнивали точность последней классификации и классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(NYHA) в отношении общего клинического прогноза. Классификация получила название HLM (аналогично классификации TNM в онкологии), где Н указывает на поражение сердца (систолическую и диастолическую функции и объемы ЛЖ, структурное поражение и ремоделирование ЛЖ, бивентрикулярную дисфункцию), L – вовлечение легких (гемодинамические или клинические признаки застоя в малом круге кровообращения), а М – нарушение функции периферических органов (поражение почек, печени, мозга и органов кроветворения). В исследовании приняли участие 780 пациентов с диагнозом СН или риском ее развития, которые были классифицированы по NYHA и HLM. Частота MACCE (развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений) и риск сердечной-сосудистой смерти оценивались спустя 6 и 12 мес. Авторы исследования сделали вывод, что классификация пациентов по системе HLM представляется более точной для стратификации риска повторных госпитализаций по поводу MACCE и риска сердечной-сосудистой смерти среди пациентов с СН. Интересно, что в классификации NYHA только IV функциональный класс (ФК) имел достоверную прогностическую ценность. При рассмотрении системы HLM следует отметить, что любая степень вовлечения легких (L1-3) и дисфункция двух или более органов (M2-3) имеют высокую прогностическую значимость. Полученные результаты свидетельствуют о том, что к классификации больных СН необходим более широкий и системный подход, а не «кардиоцентрическая» методология NYHA.

Ультразвуковая диагностика нарушений сократимости миокарда

Эхокардиография (ЭхоКГ) с векторным анализом (speckle-tracking) двухмерного изображения (2DSTE) является относительно новым и надежным методом оценки состояния миокарда. Однако данных, касающихся использования вышеописанного метода для выявления локального фиброза миокарда у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМ) и систолической дисфункцией ЛЖ, в настоящее время недостаточно. **Л. Lupi и соавт. (Италия)** в ретроспективном исследовании прослеживали взаимосвязь между фиброзом миокарда, выявленным при помощи кардиальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием (LGE) и 2DSTE. К участию в испытании были привлечены 72 пациента с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (76% – мужчины, средний возраст – 56 ± 15 лет),

страдающих ИДКМ. Всем участникам была выполнена кардиальная МРТ и 2DSTE (временной интервал между исследованиями < 90 дней). Кардиальную МРТ проводили для выявления фиброза в каждом сегменте миокарда. Для анализа региональной сократительной функции (региональная продольная – RL2D – деформация для каждого из 17 сегментов миокарда) были определены пиковые систолические продольные деформации и глобальная функция (глобальная продольная – GL2D – деформация). Позднее усиление сигнала от гадолиния LGE (60 пациентов) имело срединное (midwall) и субэпикардальное распределение у 82 и 8% пациентов соответственно. Наблюдалась положительная корреляция между размером участков фиброза миокарда, определяемым по LGE на МРТ, и пиковой систолической продольной деформацией для всего ЛЖ, базальных и срединных сегментов желудочков, но не апикальных (верхушечных) сегментов. Пороговое значение RL2D в $-7,5\%$ по ROC-кривым идентифицировало сегменты LGE (чувствительность 91%; специфичность 81%), а пороговое значение GL2D в $-10,2\%$ по ROC-кривым идентифицировало присутствие LGE в ЛЖ (чувствительность 76%; специфичность 72%).

Таким образом, существует связь между распространенностью фиброза, выявленной по LGE на кардиальной МРТ, и деформацией миокарда, определяемой при помощи 2DSTE. RL2D и GL2D деформации могут быть полезны в определении наличия и локализации фиброза миокарда, особенно у пациентов, которые по каким-либо причинам не могут пройти МРТ, а также играть определенную роль в прогнозировании исхода заболевания.

Дигоксин способен повышать смертность пациентов с ХСН

На сегодняшний день появляется все больше данных о том, что терапия дигоксином может увеличивать риск смерти у пациентов с СН. **М.М. Khateeb и соавт. (Саудовская Аравия)** при изучении этого факта проанализировали медицинские записи 2298 последовательно госпитализированных пациентов с СН в период между 2000 и 2015 гг. В общей сложности в исследование включили 325 больных, получавших лечение дигоксином, которые были сопоставлены с 750 пациентами группы контроля, не принимавшими данное лекарственное средство. Контрольная когорта не отличалась от основной по демографическим и клиническим характеристикам, за исключением более тяжелого течения СН и более высокой частоты фибрилляции предсердий. По окончании среднего периода наблюдения

продолжительностью 4 года использование дигоксина ассоциировалось с достоверно большей частотой летальных исходов (21,8 vs 12,9%; нескорректированный относительный риск, ОР 1,81; 95% доверительный интервал, ДИ 1,33-2,45; $p=0,001$). Выявленная взаимосвязь оставалась значительной даже после введения поправок на индекс соответствия, фибрилляцию предсердий, ФВ ЛЖ и ФК СН по NYHA (ОР 1,74; 95% ДИ 1,20-2,38; $p<0,0001$).

Таким образом, согласно результатам данного анализа дигоксин увеличивает риск смерти от любой причины среди пациентов с СН. По мнению авторов исследования, рутинное применение дигоксина в клинической практике должно ставиться под сомнение до тех пор, пока его польза у пациентов, получающих адекватную терапию по поводу СН, не будет подтверждена в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Бета-блокаторы и клинические исходы ХСН: новые данные

К. Karel Labr и соавт. (Чехия) представили результаты своего исследования, в котором оценивали дозозависимое влияние терапии β -блокаторами на частоту госпитализаций и смертность больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ. Специалисты изучили данные из реестра FARmacology и NeuroHumoraL (FAR NHL) 1100 клинически стабильных в течение минимум 1 мес пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ (средний возраст – 65 лет; 80,8% – мужчины). Участников исследования разделили на 4 группы в зависимости от дозы β -блокатора. В общей сложности 20% пациентов получали низкую дозу (LD), 57% – среднюю (MD), 17% – высокую дозу (HD) и 6,2% не получали лечения β -блокатором (группа О). Ученые выявили, что дозы β -блокатора напрямую зависели от уровня АД (LD 124/77; MD 129/80; HD 132/82 мм рт. ст.; $p<0,001$), ФВ ЛЖ (LD 29,5%; MD 30,5%; HD 32,0%; $p=0,003$), клиренса креатинина (LD 78,7; MD 87,8; HD 91,1 мл/мин; $p=0,001$) или массы тела пациентов (LD 83,2; MD 88,7; HD 93,5 кг; $p<0,001$). Установлена обратная зависимость дозы от концентрации NT-proBNP в сыворотке крови (LD 767; MD 456; HD 314 пг/мл; $p<0,001$). В общей сложности однолетняя смертность и частота госпитализаций составили 7,5 и 39,6% соответственно. Повышение дозы β -блокаторов ассоциировалось с достоверно более низкими показателями смертности (О 13,2%; LD 10,7%; MD 6,3%; HD 5,9%) и частотой госпитализаций (О 45,6%; LD 43,8%;

MD 38,0%; HD 38,0%). 17 пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ТС).

Таким образом, по данным регистра FAR NHL, около 94% пациентов с СН и сниженной ФВ принимали β -блокаторы, но только 17% из них получали терапию высокими дозами. Чем тяжелее протекало заболевание (чем ниже АД, клиренс креатинина, ФВ ЛЖ, масса тела и чем выше NT-proBNP), тем ниже были дозы β -блокаторов, которые принимали и переносили пациенты. Чем выше была доза β -блокатора, тем ниже оказалась смертность от всех причин и меньше число госпитализаций.

Т. Ajam и соавт. (США) представили результаты ретроспективного исследования, в котором сравнивали эффективность β -блокаторов карведилола и метопролола сукцината в снижении летальности среди пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ.

Исследователи проанализировали медицинские записи 114 745 пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$, полученные из крупной базы данных системы госпиталей помощи ветеранам американской армии за период 2007-2015 гг. Скорректированный ОР смерти при использовании метопролола по сравнению с карведилолом составлял 1,04 (95% ДИ 1,02-1,06; $p<0,0001$). Преимущество лечения карведилолом также наблюдалось при анализе подгрупп в зависимости от пола, возраста (старше или моложе 65 лет), продолжительности терапии (>3 или >6 мес) и ЧСС.

Авторы исследования сделали вывод, что терапия карведилолом превосходит лечение метопрололом сукцинатом в отношении снижения риска летальных исходов у больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ.

А. Corletto и соавт. (Германия) изучали влияние на выживаемость схем терапии β -блокаторами, ориентированных на достижение целевой дозы и целевой ЧСС. В испытание включили 1669 пациентов с диагнозом ХСН ишемической этиологии или ИДКМ, установленным по крайней мере за 6 мес до начала исследования. Все участники получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Целевой дозы β -блокатора ($\geq 95\%$ от указанной в рекомендациях) удалось достичь у 12% участников, а целевого уровня ЧСС (51-69 уд/мин) – у 17,1% больных. У 627 (37,6%) пациентов целевые показатели не были достигнуты, а 556 (33,3%) участников не принимали β -блокаторы. За средний период наблюдения в 42,8 мес

умерли 733 (43,9%) участника: 20,9; 28,4; 41,6 и 62,8% в каждой группе соответственно ($p < 0,001$). Прогностическое значение достижения целевой дозы было сопоставимо с достижением целевой ЧСС.

Авторы исследования сделали вывод, что достижение рекомендованной протоколом дозы β -блокатора или целевого уровня ЧСС оказывает схожий положительный эффект на выживаемость пациентов с ХСН. Наиболее благоприятный прогноз определяется при достижении как целевой дозы, так и целевой ЧСС.

Инотропная терапия при острой и хронической СН

В международном исследовании **А. Mebazaa и соавт. (Франция, Испания, Швеция, Италия, Румыния, Швейцария, Греция)** оценивали влияние различных препаратов группы инотропов и/или вазопрессоров на частоту летальных исходов от любой причины в отдаленном периоде в большой когорте пациентов с острой СН. Специалисты проанализировали данные 12785 пациентов из 21 страны Европы, Северной Африки и Ближнего Востока, полученные из регистра ESC-HF-LT (The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry) за период 2011-2013 гг. Средняя продолжительность наблюдения составила 381 день. В общей сложности были представлены данные 606 пациентов с острой СН, получавших терапию инотропами. Средний возраст пациентов составил 67 (± 13) лет; 33,4% — женщины; среднее значение систолического АД — 112 (± 27) мм рт. ст. на момент включения в исследование. У 45,7% участников отмечались признаки гипоперфузии, у 19,0% — признаки кардиогенного шока. Наиболее широко применяемыми препаратами из группы инотропов были добутамин (42,5%), дофамин (24,7%) и левосимендан (13,1%), средняя продолжительность лечения которыми составляла 36, 36 и 24 ч соответственно. Скорректированный ОР смерти от любой причины в отдаленном периоде был выше среди больных, получавших терапию дофамином (ОР 1,628), чем среди пациентов, получавших добутамин или левосимендан (ОР 1,055 и 1,292 соответственно).

Таким образом, по данным регистра ESC-HF-LT наиболее часто используемыми препаратами из группы инотропов в популяции пациентов с острой СН являются добутамин, дофамин и левосимендан. При сравнении перечисленных представителей группы было отмечено, что использование дофамина ассоциировано со значительно более высокой смертностью от всех причин в отдаленном периоде.

N. Barras и соавт. (Швейцария) в ретроспективном исследовании оценивали эффективность повторного (с продолжительными временными интервалами) введения низких доз левосимендана (0,05 мкг/кг/мин на протяжении 24 ч) в отношении однолетней выживаемости без осложнений среди пациентов с прогрессирующей ХСН (ФВ ЛЖ $< 40\%$, несмотря на 3 мес оптимальной терапии). На материале одного клинического центра (базы данных по СН) специалисты изучили данные 42 пациентов, у которых первая инъекция левосимендана применялась как дополнение к стандартной терапии декомпенсации СН и как минимум еще одна была запланирована. Медиана инфузий левосимендана спустя 4 нед от момента госпитализации составила 4,37 (от 2 до 12). Участники были сопоставлены с пациентами группы контроля, не получавшими терапию левосименданом, в соотношении 1:1. Контрольная когорта не отличалась от основной ни по демографическим, ни по клиническим характеристикам. Согласно основным результатам исследования частота первичной комбинированной конечной точки (летального исхода, незапланированной госпитализации по поводу СН или имплантации устройства помощи ЛЖ в течение первого года) была значительно ниже в группе левосимендана (33,3%), чем в группе контроля (64,3%) (ОР 0,49; 95% ДИ 0,26-0,93).

В дополнительном анализе авторы оценивали эффективность терапии левосименданом в дополнение к стандартному лечению препаратами групп β -блокаторов, иАПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Исходные характеристики и статус пациентов на момент включения в исследование и после 3 инфузий левосимендана сравнивали между группами 14 пациентов, достигших конечной точки (33%), и 28 больных, выживших без развития осложнений. Специалисты определили, что ни исходные характеристики (возраст, пол, наличие ишемической болезни сердца, ФВ ЛЖ), ни статус пациентов не влияли на частоту событий комбинированной конечной точки (летальных исходов, повторных госпитализаций или имплантации устройств помощи ЛЖ), возникающих в течение года после первого введения левосимендана. Лишь терапия β -блокаторами, доля (процент) пациентов на целевой дозе β -блокатора и ЧСС после 3 инъекций левосимендана прогнозировали частоту наступления комбинированной конечной точки. После поправки на ЧСС и использование β -блокатора только доза последнего $> 35\%$ от целевой оставалась значимой: отношение шансов, ОШ 0,64; 95% ДИ 1,07-0,87.

Таким образом, дополнительная терапия низкими дозами левосимендана (с регулярным плановым повторением инфузий) ассоциировалась с лучшим клиническим исходом у госпитализированных пациентов с прогрессирующей СН. Повторные курсы терапии низкими дозами левосимендана дают возможность оптимизировать (оттитровать) базисную терапию СН, особенно дозу β -блокаторов, от которой, в свою очередь, зависит прогноз в среднесрочной перспективе.

Терапия ивабрадином при синдроме низкого сердечного выброса у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование

L. Nguyen и соавт. (Франция) представили результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивали эффективность внутривенного введения ивабрадина пациентам с синдромом низкого сердечного выброса и синусовой тахикардией (ЧСС >100 уд/мин), возникшей на фоне применения добутина после планового аортокоронарного шунтирования (АКШ). Терапия ивабрадином по сравнению с плацебо ассоциировалась с достоверно более высокой частотой достижения первичной конечной точки (снижение ЧСС до 80-90 уд/мин в течение >30 мин): 93 vs 40% соответственно; $p < 0,05$. Внутривенное введение ивабрадина способствовало значительному уменьшению уровня ЧСС (со 112 до 86 уд/мин; $p < 0,001$) при увеличении сердечного индекса (2,5-2,9 л/мин/м²; $p < 0,05$), ударного объема (от 38,0 до 60,0 мл; $p < 0,001$) и систолического АД (от 110 до 125 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Перечисленные параметры в группе плацебо не изменялись. Следует отметить, что у 5 (35,7%) пациентов в группе ивабрадина имела место фибрилляция предсердий.

Таким образом, внутривенная терапия ивабрадином ассоциирована с достоверным снижением ЧСС без отрицательного влияния на сердечный выброс у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса, получавших лечение добутином после АКШ. По мнению авторов работы, наблюдаемый положительный эффект должен быть дополнительно подтвержден более крупными исследованиями.

Безопасность метформина у пациентов с острой СН на фоне сахарного диабета

Метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД). Отдельного внимания требуют пациенты с СН, которая долгое время была противопоказанием к применению метформина из-за возможного развития лактоацидоза.

Однако согласно последним данным риск метаболических нарушений повышен только у декомпенсированных больных СН, особенно при нестабильном или остром состоянии. **Jin Joo Park и соавт. (Сеул, Корея)** также посвятили свою работу изучению влияния метаболической терапии метформином у пациентов с СД и острой СН на внутрибольничную смертность и частоту ТС. В общей сложности из 5620 пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, 1998 (35,5%) страдали СД. Частота применения антидиабетических препаратов составила 46,4; 35,3; 35,2; 1,8; 8,3 и 11,9% для инсулина, сульфонилмочевины, метформина, тиазолидин-диона, акарбозы и ингибитора ДПП-4 соответственно. У больных, получавших метформин, вероятность летального исхода от любой причины или ТС была ниже, чем у лиц, не принимавших метформин (2,1 vs 7,4%; $p < 0,001$). Терапия метформином не влияла на частоту госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сердечно-легочной реанимации, внутривенного введения инотропов и использования вазопрессоров. Специалисты отметили тот факт, что необходимость в искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии возникала реже на фоне приема метформина. Применение метформина было связано с уменьшением риска смерти в стационаре и ТС даже после поправки на значимые сопутствующие факторы (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17-0,82).

Авторы исследования пришли к выводу, что терапия метформином на момент госпитализации по поводу острой СН не приводит к увеличению общей смертности и частоты операций по поводу ТС, что свидетельствует о безопасности его применения среди пациентов с СН.

Селективные ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа и новая гипотеза оптимизации диуретической терапии при ХСН

Существуют данные о том, что терапия селективным ингибитором натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT2i) эмпаглифлозином способствует значительному сокращению длительности госпитализации по поводу СН и снижению риска сердечно-сосудистой смерти. По мнению экспертов, индуцированный SGLT2i осмотический диурез приводит к большему клиренсу свободной от электролитов воды, что, в свою очередь, способствует выведению жидкости из межклеточного пространства в большей степени, чем из кровеносного русла. У пациентов с СН такая терапия может привести к лучшему разрешению застоя с минимальным воздействием на артериальное наполнение и перфузию органов.

К. Hallow и соавт. (США) в своем исследовании рандомизировали 42 здоровых добровольца для получения SGLT2i дапаглифлозина или петлевого диуретика буметанида на протяжении 7 дней. Данные о 24-часовом диурезе и концентрации электролитов анализировали в математической модели трех компартментов: крови, межклеточной жидкости, периферического натрия и воды для симуляции эффектов каждого из препаратов в отношении объемов межклеточной жидкости и циркулирующей крови. Согласно полученным результатам сокращение объема межклеточной жидкости при терапии дапаглифлозином в 2 раза превышало уменьшение объема крови, в то время как при использовании буметанида сокращение объема межклеточной жидкости было на 22% меньшим, чем уменьшение объема крови. Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что за счет увеличения клиренса свободной от электролитов воды SGLT2i уменьшает объем межклеточной жидкости с меньшим воздействием на объем крови по сравнению с петлевыми диуретиками. СН часто сопровождается избыточным накоплением жидкости как в кровеносном русле, так и в интерстициальном пространстве, однако у многих пациентов с СН фактически имеет место недостаточное наполнение артерий по причине низкого сердечного выброса. Лечение таких пациентов должно быть направлено на достижение равновесия между необходимостью разрешения явлений застоя и сохранением артериального наполнения. SGLT2i положительно влияет на степень интерстициального застоя, не оказывая отрицательного воздействия в виде артериального недонаполнения, гипотонии, сниженной перфузии органов и активации нейрогормональных прессорных механизмов.

Влияние дефицита железа на толерантность к физической нагрузке и клинические исходы при ХСН

P. Martens и соавт. (Бельгия) посвятили свое выступление проблеме коморбидности анемии / дефицита железа (ДЖ) и ХСН. Анемия, как и ДЖ, нередко наблюдается у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF), оказывая существенное негативное влияние на клинический прогноз. В настоящее время недостаточно данных относительно распространенности, влияния на толерантность к физической нагрузке и клинического исхода ДЖ при СН с умеренно сниженной ФВ (HFmrEF; 40-49%) и сохраненной ФВ (HFpEF) сравнительно с HFrEF. Кроме того, нет информации о прогрессировании ДЖ у пациентов с ХСН без анемии.

На материале одного клинического центра (проспективной базы данных по СН) исследователи

оценили функциональный статус пациентов — ФК по NYHA и величину VO_{2max} (потребление кислорода на максимуме нагрузки, пиковое потребление кислорода), данные ЭхоКГ и клинический исход, определяемый как смерть от любой причины и госпитализация по поводу СН, в зависимости от наличия ДЖ или анемии. ДЖ был определен в соответствии с установленными критериями (уровень ферритина <100 мкг/л или 100-300 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом <20%). Диагноз анемии был выставлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (Hb 50%).

Ученые проанализировали данные 1197 пациентов (71% — мужчины) с СН (HFrEF, n=897; HFmrEF, n=229; HFpEF, n=72). Общая распространенность ДЖ среди участников составляла 53% (HFrEF 50%, HFmrEF 61% и HFpEF 64%), анемии — 36%. ДЖ в большей степени, чем анемия ($p<0,001$), ассоциировался с низким показателем VO_{2max} у пациентов с СН. Неблагоприятный исход также в большей степени ассоциировался с ДЖ. Скорректированный ОР госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины составил 3,24 (2,31-4,56; $p<0,001$) среди больных, у которых был выявлен ДЖ без анемии, и 4,93 (3,47-7,00; $p<0,001$) среди участников с ДЖ и анемией, в то время как у пациентов с диагнозом анемии без ДЖ ОР составил 1,74 (1,09-2,78; $p=0,020$). Из 8 пациентов без исходной анемии ДЖ в течение 39 мес наблюдения привел к развитию анемии в одном случае, что было расценено как результат прогрессирования ДЖ. Усугубление ДЖ было связано со значительно более высоким риском госпитализации и смерти (ОР 1,4; 95% ДИ 1,01-1,94; $p=0,046$) по сравнению с пациентами без прогрессирования ДЖ.

Таким образом, ДЖ является частым спутником как HFrEF, так и HFmrEF и даже HFpEF, оказывая отрицательное влияние на величину VO_{2max} и клинический исход пациентов. Усугубление ДЖ тесно коррелирует с повышенным риском ухудшения течения СН.

М. Tkaczyszyn и соавт. (Польша) изучали гипотезу, согласно которой у мужчин с СН и сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF) ДЖ прогнозирует уменьшение толерантности к физической нагрузке и ухудшение физической подготовленности независимо от показателей потери массы скелетной мускулатуры. В исследование включили 49 амбулаторных пациентов (средний возраст — 65 ± 11 лет; ФК по NYHA I/II/III: 39/45/16% соответственно; ишемическая этиология HFrEF в 86% случаев; ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) со стабильным течением HFrEF.

Специалисты оценили толерантность к физической нагрузке (проба с 6-минутной ходьбой), физическую подготовленность (компоненты фитнес-тестирования для пожилых лиц – тесты «Up and go», «Chair stand», «Arm curl» и 2-минутный степ-тест – 2MST), индекс мышечной массы (измеренный с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) и уровень железа в организме пациентов. ДЖ определялся как уровень сывороточного ферритина <100 мкг/л или 100–299 мкг/л в сочетании с насыщением трансферрина $<20\%$.

Концентрация растворимого трансферринового рецептора (sTfR) коррелировала с результатами пробы с 6-минутной ходьбой ($r=-0,063$; $p<0,001$), тестов «Up and go» ($r=0,51$; $p=0,001$), «Chair stand» ($r=-0,56$; $p<0,001$), «Arm curl» ($r=-0,36$; $p=0,03$) и 2MST ($r=-0,45$; $p=0,004$), уровень сывороточного ферритина – с показателями «Up and go» ($r=-0,39$; $p=0,008$), «Chair stand» ($r=0,41$; $p=0,005$), «Arm curl» ($r=0,46$; $p=0,002$) и 2MST ($r=0,39$; $p=0,008$), а ДЖ – с результатами тестов «Up and go» ($r=0,31$; $p=0,04$), «Chair stand» ($r=-0,30$; $p=0,046$) и «Arm curl» ($r=-0,44$; $p=0,003$). Величины отношений аппендикулярная масса нежировых тканей / общая масса нежировых тканей (ALM/TLM) и аппендикулярная масса нежировых тканей / ИМТ (ALM/ИМТ) коррелировали с результатами тестов с 6-минутной ходьбой ($r=0,44$; $p=0,002$ и $r=0,43$; $p=0,003$), «Up and go» ($r=-0,34$; $p=0,02$ и $r=-0,38$; $p=0,009$), «Chair stand» ($r=0,37$; $p=0,01$ и $r=0,30$; $p=0,04$) и 2MST ($r=0,30$; $p=0,04$ и $r=0,34$; $p=0,02$ соответственно). Более низкий уровень ферритина в сыворотке крови ассоциировался с худшими результатами всех тестов независимо от массы скелетной мускулатуры (ALM/ИМТ) и соответствующих клинических переменных (возраста, уровня гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), концентрации NT-pro-BNP, ФК по NYHA). Аналогичным образом, более высокий уровень sTfR был связан с худшими результатами при выполнении тестов «Up and go» ($\beta=0,40$; $p=0,03$) и «Chair stand» ($\beta=-0,39$; $p=0,03$) и пробы с 6-минутной ходьбой (6MWD) ($\beta=-0,59$; $p<0,001$) независимо от массы скелетной мускулатуры (ALM/TLM) и вышеупомянутых клинических переменных.

Таким образом, у мужчин с HFrEF нарушенный гомеостаз железа ассоциирован со сниженной толерантностью к физической нагрузке и плохой физической подготовленностью независимо от снижения общей мышечной массы.

Гипотиреоз какотягощающий фактор у пациентов с ХСН

В предыдущих исследованиях было показано, что дисфункция щитовидной железы ассоциируется с худшими исходами у пациентов с ХСН. В связи с этим **D. Grande и соавт. (Италия)** в своей работе изучали влияние медикаментозной коррекции сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ) на прогноз амбулаторных больных с ХСН. В исследование включили 712 стабильных пациентов, получавших стандартную терапию по поводу ХСН. У всех участников были выполнены электрокардиография в 12 отведениях, ЭхоКГ, стандартный анализ крови и определена концентрация гормонов щитовидной железы (на момент включения в исследование, затем каждые 3–4 мес или 6–8 нед при изменении уровня ТТГ). Терапия гипотиреоза проводилась левотироксином в различных режимах дозирования.

В общей сложности у 180 (67,2% – мужчины, средний возраст – 67 ± 12 лет, ФВ ЛЖ – $33\pm10\%$, класс СН по NYHA – $2,5\pm0,5$, сывороточная концентрация NT-pro-BNP – 2125 ± 2975 пг/мл, СКФ (GFR-EPI) – 64 ± 22 мл/мин/1,73 м²) из 712 пациентов был диагностирован гипотиреоз (24 участника впоследствии были исключены из исследования). Нормализации уровня ТТГ левотироксином удалось достичь у 111 из 156 больных. За средний период наблюдения в 38 мес 29 пациентов умерли (25 смертей от сердечно-сосудистых причин), а 62 участника как минимум единожды нуждались в госпитализации по поводу острой декомпенсации СН. Отсутствие положительного результата в коррекции уровня ТТГ было связано с повышенным риском смерти от любой причины (ОР 3,31; 95% ДИ 1,59–6,86; $p=0,001$) и госпитализации по поводу СН (ОР 2,27; 95% ДИ 1,36–3,79; $p=0,002$). Неудача заместительной терапии ассоциировалась с риском смерти от любой причины (ОР 2,57; 95% ДИ 1,20–5,51; $p=0,002$) и госпитализации по поводу СН (ОР 1,78; 95% ДИ 1,05–3,01; $p=0,03$) даже после поправки на III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $<35\%$, концентрацию NT-pro-BNP >1000 пг/мл, систолическое АД <100 мм рт. ст. и СКФ <60 мл/мин.

Таким образом, устранение признаков гипотиреоза положительно влияет на прогноз пациентов с ХСН. Однако, по мнению авторов исследования, выдвинутая гипотеза нуждается в проверке в ходе проведения дополнительных рандомизированных клинических исследований.

Прогностическое значение электролитных нарушений при острой одышке

J. Bugaite и соавт. (Литва) оценивали прогностическое значение электролитных нарушений в отношении риска повторных госпитализаций в ОРИТ и смертности у пациентов с остро возникшей одышкой. Специалисты проанализировали медицинские записи 307 пациентов (средний возраст — $68,4 \pm 12,7$ года; 53,4% составили мужчины), последовательно госпитализированных в ОРИТ по поводу развития диспноэ в связи с декомпенсацией СН, обострением хронического обструктивного заболевания легких, развитием пневмонии, легочной эмболии или др.

На момент включения в исследование гипонатриемия ($\text{Na} < 134$ ммоль/л) была выявлена у 8,8%, гипохлоремия ($\text{Cl} < 98$ ммоль/л) — у 16,6% больных. Сниженный уровень Na ассоциировался с достоверно большей вероятностью повторных госпитализаций в ОРИТ в связи с любой причиной (ОР 2,6; 95% ДИ 1,48–4,55; $p=0,001$) и, в частности, по сердечно-сосудистым причинам (ОР 3,31; 95% ДИ 1,45–7,58; $p=0,005$) в течение последующих 3 мес. Ученые не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между гипонатриемией и уровнем 3-месячной летальности. Исходная сывороточная концентрация Cl была независимо связана с частотой летальных исходов в течение 3 мес (ОР 3,36; 95% ДИ 1,62–6,99; $p=0,001$), но не с риском повторных госпитализаций. Основной причиной госпитализации больных групп гипонатриемии и гипохлоремии являлась острая СН (81,48 и 78,43% соответственно). Гипонатриемия среди пациентов с острой СН чаще ассоциировалась с повторными госпитализациями по сравнению с участниками без признаков острой СН ($p=0,045$). Статистически значимых различий в показателях смертности среди больных с острой СН и без нее на фоне гипохлоремии выявлено не было. Специалисты также не обнаружили выраженной корреляционной связи между сывороточной концентрацией электролитов и СД или патологией почек.

Ученые сделали вывод, что концентрация Na и Cl в сыворотке крови является значимым предиктором заболеваемости и выживаемости больных с остро возникшей одышкой, госпитализированных в ОРИТ. В дополнение гипохлоремия ассоциирована с большими рисками для пациентов по сравнению с гипонатриемией.

Церулоплазмин как перспективный маркер СН

F. Malek и соавт. (Чехия) в своем исследовании изучали корреляционную связь между концентрацией церулоплазмينا — белка острой фазы — в сыворотке крови и показателями печеночных проб (общим билирубином,

аланинаминотрансферазой, аспартатаминотрансферазой, гамма-глутамилтранспептидазой, щелочной фосфатазой, альбумином), а также уровнем NT-proBNP у 164 клинически стабильных пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ (среднее значение — 32%). Средний уровень церулоплазмينا составлял 0,23 г/л, NT-proBNP — 218 пмоль/л (1850 пг/мл). Ученые выявили, что концентрация церулоплазмينا коррелировала с уровнями NT-proBNP ($r=0,323$; $p<0,001$), общего билирубина ($r=0,213$; $p=0,0067$) и альбумина (обратная зависимость $r=-0,273$; $p=0,0005$), но не обнаружили статистически значимой взаимосвязи с другими показателями печеночных проб. Уровень церулоплазмينا также коррелировал со стадией СН по NYHA ($r=0,230$; $p=0,0034$) и ФВ ЛЖ (обратная взаимосвязь — 0,237; $p=0,0025$).

Таким образом, концентрация церулоплазмينا у пациентов со стабильным течением HFrEF прямо коррелирует с уровнями NT-proBNP, общего билирубина и обратно — с уровнем альбумина. По мнению авторов, церулоплазмин можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера, отражающего тяжесть течения сердечной и печеночной недостаточности.

Пластика сердечных клапанов как мост к трансплантации

O. Shatova и соавт. (Беларусь) изучали возможность применения пластики сердечных клапанов как переходного этапа к ТС у больных в терминальной стадии СН. В исследование включили 159 пациентов (средний конечно-диастолический объем — $251 \pm 15,8$ мл, конечно-систолический объем — $188 \pm 10,2$ мл, ФВ ЛЖ — $25,6 \pm 3,1\%$, уровень proBNP — 1307 ± 112 мкг/мл, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ — $12,8 \pm 3,1$ л/мин), которые были занесены в общенациональный список ожидания трансплантации UNOS2 в период с 2009 по 2015 г. и не нуждались в процедуре хирургической реваскуляризации. Участников разделили на две группы, в одной из которых ($n=77$) была выполнена пластика митрального клапана, а во второй ($n=82$) применялась оптимальная медикаментозная терапия. Сравнительный анализ показал, что медиана выживаемости после реконструктивной хирургии митрального клапана (без ТС) составляла 27 мес (17,6–34,8) и была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию (4 мес; $p<0,001$). По результатам исследования пластика митрального клапана у больных в терминальной стадии СН, не нуждающихся в реваскуляризации, может быть успешно использована в качестве переходного этапа к ТС и в 50% случаев позволяет отсрочить последнюю до 2 лет. ■

У пацієнтів із серцевою недостатністю прогноз гірший, аніж в онкологічних хворих: когортне дослідження з 10-річним спостереженням у Шотландії

M.M. Mamas, M. Sperrin, M.C. Watson, et al.
European Journal of Heart Failure, 2017;
doi: 10.1002/ehf.822

У цьому дослідженні порівнювали виживання пацієнтів із діагнозами серцевої недостатності (СН) і чотирьох найпоширеніших видів раку в сучасній когорті контингенту первинної медичної допомоги з шотландської популяції.

Дані отримували з інформаційної бази первинної ланки, яка містить медичні записи 1,75 млн осіб, зареєстрованих у 393 лікарів загальної практики. В аналіз включали пацієнтів віком старше 16 років із діагнозами СН або чотирьох видів раку, які були встановлені в період із 1 квітня 2002 по 31 березня 2011 року. Моделювання кривих виживання окремо для чоловіків та жінок було виконано із застосуванням моделей пропорційних ризиків Кокса з поправками на інші фактори, які могли позначитися на результаті. Загалом 56 658 пацієнтів відповідали критеріям включення в дослідження; 147 938 людино-років спостереження з медіаною терміну спостереження одного учасника 2,04 року.

У чоловіків із СН 5-річне виживання становило 55,8%. Смертність у цій групі була вищою, ніж у групі пацієнтів із раком простати (відносний ризик, ВР 0,61; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,57-0,65; 5-річне виживання – 68,3%) та раком сечового міхура (ВР 0,88; 95% ДІ 0,81-0,96; 5-річне виживання – 57,3%). Проте чоловіки із СН виживали краще, ніж чоловіки з раком легень (ВР 3,86; 95% ДІ 3,65-4,07; 5-річне виживання – 8,4%) та колоректальним раком (ВР 1,23; 95% ДІ 1,16-1,31; 5-річне виживання – 48,9%). У жінок із СН 5-річне виживання становило 49,5%, а смертність була вищою, ніж серед жінок із раком молочної залози (ВР 0,55; 95% ДІ 0,51-0,59; 5-річне виживання – 77,7%), проте нижчою, ніж серед жінок із колоректальним раком (ВР 1,21; 95% ДІ 1,13-1,29; 5-річне виживання – 51,5%), раком легень (ВР 3,82; 95% ДІ 3,60-4,05; 5-річне виживання – 10,4%) та раком яєчників (ВР 1,98; 95% ДІ 1,80-2,17; 5-річне виживання – 38,2%).

Отже, незважаючи на досягнення в лікуванні СН, показники виживання чоловіків та жінок із цим діагнозом у когорті контингенту первинної медичної допомоги на тлі оптимальної терапії залишаються гіршими, ніж серед пацієнтів із деякими видами раку.

Дистанційне моніторування гемодинаміки у пацієнтів із ХСН зменшує частоту госпіталізацій: метааналіз завершених досліджень

P.B. Adamson, G. Ginn, S.D. Anker, et al.
European Journal of Heart Failure, 2017;
vol. 19 (issue 3): 426-433

Останніми роками в клінічних дослідженнях випробовували різні стратегії дистанційного контролю симптомів і фізіологічних параметрів в амбулаторних пацієнтів із хронічною СН (ХСН), спрямовані на ранню реєстрацію ознак застійних явищ. Вивчали в тому числі імплантовані реєстратори з автоматичною передачею в клініку даних про параметри, які відображають накопичення та перерозподіл надлишку рідини в організмі пацієнта. Очікувалося, що корекція терапії, проведена одразу після отримання такого сигналу, допоможе запобігати гострій декомпенсації СН та госпіталізації пацієнта. Одну з таких стратегій – гемодинамічно керовану терапію СН, що орієнтується на дані від імплантованих сенсорів тиску в камерах серця, вивчали в багатьох дослідженнях із різними технологіями сенсорів. Наявні докази ефективності дистанційного моніторування гемодинаміки були втілені в рекомендацію про застосування цієї стратегії (клас IIb, рівень доказів B) у настановах Європейського товариства кардіологів із лікування СН. При подальшому вивченні було виконано метааналіз усіх завершених досліджень з метою знайти відповідь на запитання: чи справді гемодинамічно керована терапія СН запобігає госпіталізаціям?

Із 317 публікацій, знайдених при первинному пошуку, до метааналізу включили 5 досліджень, проведених із 2003 по 2011 рік, які відповідали критеріям оригінальності та якості. У них узяли участь 1296 пацієнтів із ХСН II-IV функціональних класів за NYHA. Три дослідження були проспективними рандомізованими, з одностороннім осліпленням, два дослідження були проспективними обсерваційними – одне відкрите й одне з історичним контролем. Вивчали різні типи пристроїв для моніторування серцевої гемодинаміки, з різними місцями імплантації сенсорів (правий шлуночок, ліве передсердя), а також різні цільові показники тиску в камерах серця, якими керувалися для корекції терапії. Тривалість досліджень становила від 6 до 25 міс. Тестування на гетерогенність не виявило нестабільності результатів через відмінності між дослідженнями. Об'єднані дані з п'яти досліджень (рис.) свідчать на користь стратегії дистанційного моніторування

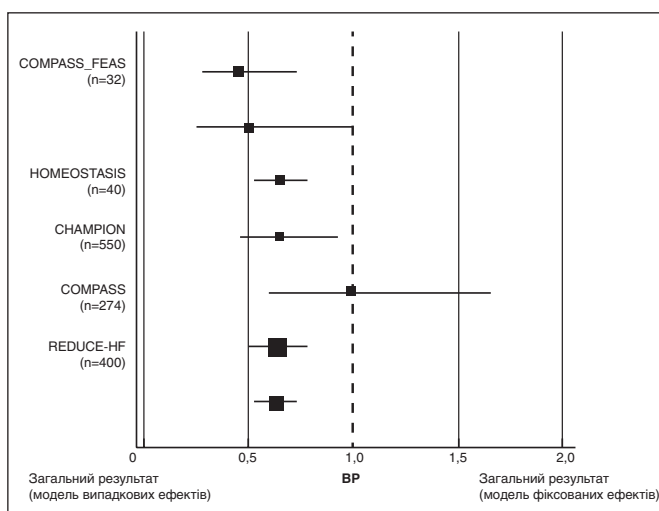


Рис. Відносний ризик госпіталізації з приводу СН за даними п'яти досліджень гемодинамічно керованої терапії порівняно з традиційним клінічним веденням хворих

гемодинаміки: частота госпіталізацій за час спостереження достовірно знизилася на 38% (ВР 0,62; 95% ДІ 0,50-0,78; $p < 0,001$).

Автори дійшли висновку, що гемодинамічно керована терапія, яка ґрунтується на частих вимірюваннях тиску наповнення від імплантованих постійних сенсорів, є більш ефективною, ніж традиційне клінічне ведення хворих, щодо зменшення частоти госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН.

Підготував **Дмитро Молчанов** ■

Крістіан Барнард: стрибок у майбутнє, що став легендою



За кілька днів до виходу в друк цього номеру журналу виповнилося 16 років відтоді, як пішов із життя південноафриканський кардіохірург Крістіан Барнард — перший, хто здійснив пересадку серця від людини людині, а 3 грудня світ відзначатиме 50-річний ювілей цієї історичної події.

Слід зазначити, й на цьому наголошують як історики, так і колеги, які безпосередньо працювали з видатним хірургом, що не Барнарду належить ідея пересадки серця й не він винайшов методику операції. Він виявився тією людиною, котра, маючи відповідні досвід, кваліфікацію, прагнення та амбіції, а також необхідні для такої справи харизму та лідерські якості, в потрібний час і в потрібному місці стала на верхівку піраміди, яку довго вибудовували не менш видатні сучасники й попередники. Цю незалежну, часом конкурентну, але колективно спрямовану на результат працю трьох поколінь експериментаторів і клініцистів можна порівняти за масштабами з підготовкою першого польоту людини в космос. Досліди на тваринах із пересадки життєво важливих органів, а також зі штучним кровообігом, які готували фундамент для клінічного тріумфу Барнарда 1967 року, проводилися в США та Радянському Союзі

за десятиліття до визначної дати. Згадаймо лише основоположника експериментальної трансплантології В.П. Деміхова, винахідника апарата штучного кровообігу та оксигенації С.С. Брюхоненка, авторів біатріальної техніки пересадки Р. Лоуера та Н. Шамвея. Зрештою, сам Барнард двічі приїздив до Москви, асистував на операціях Деміхова, вони вели листування. Багато в чому він зобов'язаний своїм учителям з американських шкіл кардіохірургії. Проте це жодною мірою не применшує слави Барнарда, який першим змусив серця загиблих рятувати живих.

Крістіан Барнард (Christiaan Neethling Barnard) народився 8 листопада 1922 року в містечку Бьюфорд Уест у Південній Африці четвертим сином у родині священика данського походження. 1946 року здобув ступінь доктора медицини в медичній школі при Кейптаунському університеті. У першій частині своєї автобіографії (книга «One Life», видана в Канаді 1970 року) Барнард згадує, що зовсім не вважав себе академічно успішним студентом, але був захоплений медициною та звик досягати мети наполегливістю. Пропрацювавши певний час лікарем первинної ланки, молодий фахівець встигає завершити першу наукову дисертацію на тему лікування туберкульозного менінгіту. Проте справжнім його покликанням стала кардіохірургія, котру він почав вивчати в резидентурі на базі лікарні «Гроот Шур» (Groote Schuur) — клінічної бази Кейптаунського університету.



К. Барнард у палаті Л. Вашканські невдовзі після операції



Три титани трансплантації серця – К. Барнард, А. Кантрович та М. ДеБекі на телепередачі CBS «Обличчям до нації» (1967)

1956 року Барнард отримує стипендію від медичної школи університету Міннесоти та їде до США опановувати напрям відкритих операцій на серці, який на той час бурхливо розвивався завдяки досягненням реаніматології. Протягом двох продуктивних років він наполегливо працює й у клініці, й у дослідницькій лабораторії університету. Після повернення додому Барнард очолив хірургічне відділення лікарні «Гроот Шур», а згодом і кардіохірургічну службу країни вже не лише як кваліфікований кардіоторакальний хірург, а і як талановитий і завзятий організатор. Започаткована ним програма охоплення населення кардіохірургічною допомогою за короткий час стала чи не найкращою у світі.

За кілька років до свого зіркового часу Барнард уже був досить знаним у світі фахівцем, із його думкою рахувалися провідні кардіохірурги. Цю повагу він здобув завдяки досягненням у сфері корекції вроджених вад серця. Оперував у дитячій лікарні Червоного Хреста, займався розробленням штучних клапанів серця.

Після 10 років операцій на відкритому серці Барнард відчув, що готовий прийняти головний виклик. На тлі успішних експериментів це вже не здавалося фантастикою. Вдало випробувана штучна гіпотермія організму та ефективна машина «серце-легені» відкривали технічну можливість. При підготовці до операції Крістіан та його брат Маріус, який теж був кардіохірургом і «правою рукою» в усіх починаннях, довго практикували ортотопічну трансплантацію на собаках за біатріальною технікою, розробленою в Стенфордському університеті піонерами американської трансплантології Річардом Лоуером та Норманом Шамвеєм. Окрім того, Барнард провів три місяці в медичному коледжі Вірджинії, набуваючи досвіду застосування імуносупресивної терапії у хворих, які

перенесли трансплантацію нирки. Як у космічних польотах, важливою була кожна деталь, потрібно було опрацювати всі аспекти процедури, прорахувати логістику подій, які мали відбуватися паралельно в масштабі від кількох годин до хвилин, — підготовка реципієнта, донора, забір органа, етап пересадки, післяопераційний супровід. Те, що сьогодні стало стандартом, 50 років тому робилося вперше.

Нарешті, 3 грудня 1967 року Барнард очолив бригаду кардіохірургів, яка в лікарні «Гроот Шур» провела першу ортотопічну трансплантацію серця. Безнадійно хворому 54-річному комерсманту Луїсу Вашканські пересадили орган від молодої жінки, котра отримала несумісні з життям травми в автокатастрофі. Досі жодне звершення в медицині не викликало такого суспільного резонансу. З першими ударами пересадженого серця в життя Крістіана Барнарда увійшла гучна слава. Зі швидкістю поширення радіохвиль, як свого часу перший космонавт Юрій Гагарін, кардіохірург став світовою знаменитістю, з якою мали за честь познайомитися монархи та президенти.

Хоча перший пацієнт прожив із пересадженим серцем усього 18 днів, це був успіх. Причина смерті не була пов'язана з недостатністю чи раннім відторгненням органа: Вашканські помер від двобічної пневмонії, що розвинулася внаслідок застосування високих доз імуносупресантів. Перший досвід виявив масу «білих плям», дав привід для важливих професійних і суспільних дискусій із питань правового забезпечення, етики, підбору реципієнтів, донорів, критеріїв смерті мозку. Світова спільнота постала перед питанням: чи бути трансплантації серця як галузі хірургії, чи залишиться вона химерним експериментом? Дискусії тривають і досі, проте в одних країнах пересадка серця стала рутинною процедурою, а інші, до числа яких, на жаль, належить і Україна, так і не подолали внутрішні перепони на шляху її впровадження.

За очевидного пріоритету США та СРСР у розробках, які уможливили трансплантацію, може викликати подив, чому саме клініка «Гроот Шур» у неблагополучній Південно-Африканській Республіці (ПАР) стала стартовим майданчиком для стрибка в майбутнє? І чому саме Барнард, а не хтось інший? Як зазначають у своєму меморіальному нарисі його колеги та близькі друзі Девід Купер і Дентон Кулі (Circulation, 2001), досить поширеним є міф про те, що перша пересадка серця була виконана в Південній Африці через більш «м'які» закони, що

регламентували встановлення смерті мозку та поводження з донорськими органами, ніж у США та Європі. Насправді на той час таких законів не було ані в ПАР, ані деінде. Потрібен був прецедент, створений беззаперечним авторитетом, який не викликав би сумнівів у відкритості й ширості намірів. І такий прецедент створив Барнард. Ураховуючи крім усіх інших і правовий аспект операції, він запросив до операційної незалежного судово-медичного експерта, який оголосив про настання смерті донора за фактом ізолінії на електрокардіограмі після безуспішних спроб реанімації. До речі, Барнард виграв змагання в першості з трансплантації серця зі своїми американськими колегами Шамвеем, Лоуером та Адріаном Кантровичем через те, що вони довго не могли дійти згоди в питаннях відмінності смерті мозку від кардіальної смерті. Зволікання коштувало американцям пріоритету, але вже через три дні після успіху Барнарда в Бруклінському медичному центрі група Кантровича здійснила першу в світі пересадку серця дитині.

Не минуло й двох місяців після першої спроби, як Барнард виконує другу трансплантацію серця за дещо модифікованою хірургічною технікою. Розріз правого передсердя донорського серця тепер не зачіпав синусового вузла, який розташований біля кореня верхньої порожнистої вени. Згодом саме цю техніку наслідували практично всі кардіохірурги, які бажали виконувати трансплантацію. У січні 1968 року Барнард успішно замінює хворе серце 58-річного дантиста Філіпа Блайберга. Дози імуносупресивної терапії цього разу були не такими високими, пацієнт прожив із донорським серцем 20 місяців. Аутопсія виявила тяжке та поширене ураження коронарних артерій — перший приклад атеросклерозу трансплантата, який і нині залишається головною причиною пізньої недостатності пересадженого серця. Проте другий пацієнт встиг виконати свою місію. Після виписки з лікарні він став живим свідченням настання нової ери, змусивши скептиків повірити в результат грандіозного експерименту. Майже одночасно по той

бік океану виконує свою першу трансплантацію серця Н. Шамвей. Із цього часу почалося обережне освоєння нового напрямку провідними кардіохірургічними центрами США та Європи.

Між 1967 та 1973 роками команда Барнарда виконує 10 ортотопічних трансплантацій серця. Результати, які з висоти сьогоденних стандартів здаються скромними, для того часу були виключно успішними, якщо взяти до уваги примітивну імуносупресивну терапію та відсутність у першопроходців досвіду діагностики та лікування синдрому відторгнення. Перші чотири пацієнти прожили в середньому по 300 днів, але наступні двоє вже 13 і 23 роки.



Перша команда трансплантації серця

Протягом 1970-х років колектив кейптаунських трансплантологів залишався одним із чотирьох у світі, які продовжували набувати досвіду в пересадці серця. Скепсис щодо перспектив трансплантології не вщухав. Багато хто з початківців здалися під тиском ранніх післяопераційних втрат пацієнтів. У Радянському Союзі тривалий час

замовчували факт першої пересадки серця 4 листопада 1968 року групою фахівців під керівництвом академіка А.А. Вишневського через те, що після бездоганно виконаної операції пацієнтка прожила менше двох діб. А фізіолог Володимир Деміхов, який у підвалі клініки Скліфосовського напівлегально проводив свої епохальні досліді з трансплантації на тваринах і якого Барнард завжди вважав своїм учителем, закінчив життя в безвісті, зацькований консервативною академічною більшістю.

1974 року Барнард та його молодий колега J. Losman розробили техніку гетеротопічної трансплантації серця, при якій донорський орган не замінює власне серце, а під'єднується до кровообігу поруч із ним, відіграючи роль допоміжної помпи. Між 1974 та 1983 роками команда виконує 49 гетеротопічних пересадок, досягнувши непоганих клінічних результатів. Перевага цього варіанта трансплантації в часи недосконалої імуносупресивної терапії полягала в тому, що гостре відторгнення

трансплантата не буде фатальним для пацієнта, адже його власне серце зможе деякий час виконувати свою функцію. Досягнення в розробленні нових імуносупресантів на початку 1980-х поклали край програмі гетеротопічної трансплантації.

На жаль, ревматоїдний артрит із тяжким ураженням кистей рук рано змусив Барнарда припинити оперувати. Другим амплуа цієї непересічної особистості стала діяльність письменника та громадського діяча. Як публічна світова знаменитість він багато подорожує, виступає перед аудиторіями професіоналів і громадян. Виходять його книги, присвячені трансплантології, медицині, непростій суспільно-політичній ситуації в рідній Південній Африці — друга частина автобіографії «Second Life», яка розповідає про зміну життєвих пріоритетів хірурга після легендарної операції, книга «Небажані елементи» у співавторстві із З. Сандером проти расової сегрегації та політики апартеїду в ПАР. Кошти від продажу книг Барнард спрямовує до заснованого ним

у Кейптауні фонду сприяння дослідженням у галузі серцево-судинної хірургії та трансплантології.

До кінця життя Барнард консультував інших кардіохірургів, які продовжили справу його життя, брав участь у організації Оклахомського інституту трансплантології в США. У серцях мільйонів він залишився провідником прогресивних ідей, гуманізму та мудрості в медичній практиці, прикладом активної життєвої позиції. «Мене ніколи не приваблювала роль спостерігача. Або я в грі, або мені не цікаво», — говорив про себе Барнард.

Крістіан Барнард помер 2 вересня 2001 року від серцевого нападу під час відпочинку на Кіпрі. Незадовго до смерті в інтерв'ю журналу Time він залишив світу ці натхненні слова: «Пересадка серця була не такою вже великою хірургічною задачею. Головним було підготувати себе до ризику. Моя філософія в тому, що найбільший ризик у житті — це не піти на ризик».

Підготував Дмитро Молчанов ■

Календар подій

20-22 вересня,
м. Київ, Україна

XVIII Національний конгрес кардіологів України
Інформація: <http://ukrcardio.org/events>

11-15 листопада,
м. Анахайм, США

Наукова сесія Американської асоціації серця (АНА)
Інформація: <http://www.heart.org/HEARTORG>

6-9 грудня,
м. Лісабон, Португалія

**Конгрес Європейської асоціації з кардіоваскулярної візуалізації
(EuroEcho-Imaging 2017)**
Інформація: <https://www.escardio.org>

24-27 січня 2018 р.,
м. Ле-Дьяблере, Швейцарія

**Зимова сесія Європейської асоціації із серцевої недостатності
з трансляційних досліджень**
Інформація: <https://www.escardio.org>

При сердечной
недостаточности
после ИМ
защита является
стандартом¹

ИНСПРА² ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ² при хронической сердечной недостаточности

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

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению совместно с β -блокаторами с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$). **Способ применения и дозы:** Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достигать этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови. Лечение эплеренонем, как правило, начинают через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью II класса по классификации NYHA следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достигать этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови. Более подробно – см. инструкцию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови > 5 ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²). Тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлда-Пью). Лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами CYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом, ритонавиром, нелфинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном), одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Часто наблюдали: гиперкалиемию, гиперхолестеринемию, бессонницу, головокружение, синкопе, головную боль, левожелудочковую недостаточность, фибрилляцию предсердий, гипотензию, кашель, диарею, тошноту, запор, рвоту, сыпь, зуд, мышечные спазмы, боль в спине, нарушение функции почек, астению, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата). **Особенности применения:** При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемию. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплеренонем. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Следует принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери. Подробнее – см. инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Инспру® не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. Подробнее – см. инструкцию. **Фармакологические свойства:** Эплеренон относительно селективен в отношении связывания с рекомбинантными рецепторами человека к минералокортикоидам в сравнении с его взаимодействием с рекомбинантными рецепторами человека к глюкокортикоидам, прогестерону и андрогенам. Эплеренон препятствует связыванию рецепторов с альдостероном – важным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая принимает участие в регуляции артериального давления и участвует в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Категория отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства № UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015. Приказ МЗ Украины № 837 от 15.08.2016.

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

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2003; 348 (14): 1309-21.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364 (1): 11-21.



За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине:
03680, г. Киев, ул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
WUKINS0217027