

# I научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности

## Хроническая сердечная недостаточность как мультидисциплинарная проблема

14-15 апреля в г. Киеве состоялась I научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности – знаковое событие в отечественной кардиологии.

Форум собрал кардиологов, терапевтов, семейных врачей, интересующихся новейшими разработками и технологиями в лечении пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Мероприятие было организовано при поддержке и непосредственном участии Ассоциации кардиологов Украины, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Министерства здравоохранения Украины и Национальной академии медицинских наук Украины. Активное участие в конференции приняли ведущие зарубежные и отечественные фармацевтические компании, главными информационными спонсорами выступили Издательский дом «Здоровье Украины» и Украинский кардиологический журнал.

В работе конференции приняли участие известные ученые и организаторы здравоохранения в области кардиологии, терапии и семейной медицины.

Открыл конференцию президент Ассоциации кардиологов Украины, главный кардиолог МЗ Украины, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, профессор В.Н. Коваленко, который охарактеризовал современные аспекты научного поиска и клинической практики.

– Развитие кардиологии в Украине идет в соответствии с основными мировыми тенденциями. Естественным является тот факт, что, активно изучая и развивая различные направления диагностики и лечения патологических состояний сердечно-сосудистой системы, медицинская общественность Украины пришла к решению объединить усилия путем создания Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, и настоящая научно-практическая конференция является закономерным итогом этого этапа работы ассоциации.

СН является очень актуальной проблемой, что связано в первую очередь с увеличением количества пожилых людей в структуре населения нашей страны, появлением новых требований к улучшению качества жизни и новых методов ведения пациентов с СН. За последние 10 лет механизмы развития СН были более глубоко изучены. Основными причинами указанной патологии сегодня являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и возрастные

инволюционные процессы, тогда как ранее таковыми были по большей части пороки сердца.

Появление большого количества групп препаратов, применяющихся в лечении СН, позволило значительно расширить возможности повышения качества жизни пациентов и индивидуализировать терапию, что очень важно, учитывая полиморбидность при СН. Однако, несмотря на явный прогресс, существуют проблемы, связанные с недостаточно ранней диагностикой СН, плохим мониторингом пациентов с этим заболеванием на уровне первичного звена и недостаточном использовании инструментальных методов диагностики и лечения.

Большую роль в лечении пациентов с СН играют терапевты и семейные врачи. Именно этот этап оказания медицинской помощи является ключевым. Таким образом, тот факт, что в конференции принимают участие большое количество врачей первичного звена, имеет важное значение для улучшения качества оказания помощи пациентам с СН.

Доклад ректора Днепропетровской государственной медицинской академии, академика НАМН Украины, профессора Г.В. Дзяка был посвящен хронической СН (ХСН) и проблеме коморбидности в клинике внутренних болезней.

– Последние десятилетия ознаменовались революционными явлениями в практической медицине: появлением высокоточной рентгенологической компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, лабораторных технологий и развитием доказательной медицины, достижения которой стали доступны практическим врачам.

Все больше внимания уделяется состояниям с сочетанием двух и более заболеваний у одного пациента. Нередко в работах отечественных авторов сосуществование болезней описывается как сочетанные, сопутствующие, фоновые, ассоциированные заболевания и состояния. В зарубежной литературе чаще применяют термины «коморбидные заболевания или состояния», «коморбидность», «мультиморбидность». Коморбидность (от лат. со – вместе, morbus – болезнь) – существование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени.

В Международной классификации болезней присутствует ряд компромиссов между классификациями, основанными на этиологии, анатомической локализации, обстоятельствах возникновения болезни и т.д.

В качестве основного определяется диагноз, на долю которого приходится большая часть использованных при лечении и обследовании ресурсов в рамках данного эпизода обращения за медицинской помощью. В ряде разделов МКБ-10 наблюдается отступление от нозологического принципа в пользу синдромного. Так, в графу основных болезней на первую строчку диагноза, вытесняя причины своего развития, помещаются инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий, ХСН и желудочно-кишечные кровотечения.

Причинно-следственные отношения отступают на второй план. Тем не менее нозологическая идентификация болезней является основополагающей, поскольку она решает задачи лечения и предупреждения заболевания, а не статистического подсчета и классификации пациентов.

Наличие сопутствующей патологии негативно влияет на течение и исход заболеваний. Коморбидные заболевания, особенно сердечно-сосудистые, на 78% повышают смертность при сахарном диабете (СД) 2 типа. ИБС у больных с ревматоидным артритом развивается на 10 лет раньше, чем у лиц с остеоартрозом; наблюдаются частые рецидивы ИМ и высокая смертность.

С.Н. Коваль и соавт. (2010) в одной из своих работ показали, что у 90,4% больных АГ имеют место ИБС, цереброваскулярные заболевания, патология суставов; при этом 73,2% больных были трудоспособного возраста. У одного пациента в среднем встречается 2,3 заболевания внутренних органов, однако 36,6% семейных врачей при назначении терапии не учитывают коморбидные состояния.

Коморбидность представляет собой серьезную проблему, так как лечение нескольких заболеваний требует увеличения расходов и представляется затруднительным в условиях узкой специализации лечебно-профилактических учреждений и подразделений. У пациентов с СД наличие сопутствующих заболеваний значительно повышает использование медицинских ресурсов.

Современной терапии присуща агрессивность. Такое лечение предполагает не только применение интервенционных технологий, использование высоких доз препаратов, но и возможность торможения и обратного развития патологических изменений, что означает реальный контроль над хроническими заболеваниями. Однако пока не удается создать препараты, лишённые побочных эффектов, а сочетанные заболевания требуют назначения большого числа медикаментов, что, соответственно, повышает риск ятрогенных осложнений. Поэтому при ведении пациента врач обязан выделить приоритетную направленность терапии.

Коморбидные заболевания требуют отдельного лечения и уменьшают приверженность пациентов к терапии. По сравнению с пациентами без сопутствующих болезней у лиц с их наличием использование антигипертензивных препаратов значительно уменьшается: легочных заболеваний – на 57%, депрессии – на 50%,

гастроинтестинальных расстройств – на 41%, остеоартроза – на 37%. Причиной плохой приверженности к лечению могут выступать нарушение режима, побочные действия лекарств, боязнь привыкания и т. д. Таким образом, коморбидность является сложным комплексным состоянием, все чаще встречающимся в современных условиях. Успешную диагностику и лечение может проводить только думающий, знающий свое дело, внимательный врач, который, основываясь на принципах доказательной медицины, с учетом всех патологических изменений в организме человека назначит оптимальную терапию.

**Доклад научного руководителя отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора В.А. Шумакова** был посвящен особенностям ведения пациентов с СН после перенесенного ИМ.

— Опубликованные в августе 2010 г. статистические данные, обобщенные за 3 года работы (2002-2004) нескольких больниц Швеции, показали, что в течение 3 лет после перенесенного ИМ были госпитализированы 11,5% больных в возрасте 35-64 года и 28% – в возрасте 65-84 года с диагнозом СН. При наличии сопутствующих заболеваний частота госпитализации была выше у больных после инсульта (37%), с СД (76%), фибрилляцией предсердий (80%). Согласно данным Европейского обзора по острому коронарному синдрому (Euro Heart Survey, 2009), включившего данные европейских реестров ACSI и ACSII и «среза» за 2009 г., частота назначения оптимальной медикаментозной терапии, которая включает β-блокаторы, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины, увеличилась на протяжении 2001-2009 гг.: назначения статинов – с 50% (ACSI) до 92% (Snapshot), клопидогреля – с 32 до 93% соответственно. Назначение медикаментозной терапии при выписке из больницы выглядит следующим образом: аспирин – в 90% случаев, β-блокаторы – в 83%, ИАПФ – в 61%, статины – в 79%, клопидогрель – в 56%. Хотелось бы еще раз напомнить, что в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов при лечении ИМ необходимо назначать такие группы препаратов: антиагреганты/антикоагулянты; β-блокаторы и ИАПФ – всем пациентам независимо от артериального давления (АД) и функции левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии противопоказаний; блокаторы рецепторов ангиотензина II – при непереносимости ИАПФ; статины – всем больным в отсутствие противопоказаний независимо от уровня холестерина, как можно ранее, с целью достижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <100 мг/дл.

Особое место в комплексном лечении ИМ занимают ИАПФ. Известно, что в формировании осложнений после ИМ ведущую роль играет ренин-ангиотензиновая система (РААС), работа которой зависит, в частности, от активности АПФ. Под влиянием

последнего происходит трансформация ангиотензина I в ангиотензин II, который является ключевым гормоном РААС и одним из главных стрессорных факторов. В то же время действие АПФ проявляется в ускорении процесса разрушения брадикинина и инактивации всей каллекреинкининовой системы. Недаром второе название АПФ — кининаза II. Таким образом, АПФ усиливает прессорное, антидиуретическое и пролиферативное влияние и одновременно ослабляет процессы вазодилатации, антипролиферации и диуреза. Позиция АПФ крайне важна, поскольку его блокада с помощью ИАПФ сулит двойной терапевтический выигрыш: уменьшение синтеза ангиотензина II и защиту от разрушения брадикинина.

Благодаря уникальному механизму действия, воздействующему на ключевые моменты развития целого ряда заболеваний, ИАПФ признаны одним из основных средств лечения болезней сердечно-сосудистой системы в целом и ХСН в частности.

Антиишемические эффекты ИАПФ складываются из целого ряда взаимосвязанных процессов: влияния на гемодинамику (периферической и коронарной вазодилатации); нейроэндокринных эффектов за счет модуляции симпатической нервной системы; улучшения эндотелиальной функции; антиатерогенного эффекта в результате предупреждения гиперплазии интимы и пролиферации гладкомышечных клеток; антипролиферативной активности в отношении сердечной мышцы, что приводит к сдерживанию ремоделирования после ИМ; антитромботической активности за счет повышения фибринолитической активности, ингибирования тромбоцитарной активности, повышения уровня и активности простагландина I<sup>2</sup>; предупреждения гипертрофии миокарда; антиаритмического эффекта, особенно в отношении реперфузионных аритмий.

Все перечисленные эффекты свойственны периндоприлу — одному из препаратов группы ИАПФ, доказавшему свою эффективность в крупных международных исследованиях.

Следует отметить, что между препаратами группы ИАПФ имеются индивидуальные отличия в эффективности, которые можно увидеть, проанализировав результаты нескольких наиболее значимых исследований — HOPE, EUROPA, PEACE, QUIET.

Только при использовании рамиприла и периндоприла в исследованиях HOPE и EUROPA соответственно удалось достичь значительного уменьшения риска по основным первичным точкам.

В собственных исследованиях мы также изучали действие периндоприла (препарата Пренесса, KRKA) на различные патогенетические процессы, проходящие в организме у больных ИБС. Нами было изучено влияние периндоприла на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Как известно, ПОЛ связано с интенсивностью развития атеросклероза.

При первом обследовании интенсивность ПОЛ (определялась по уровню малонового диальдегида) у пациентов с ИМ на 277% превышала норму. Проводимая

терапия способствовала ее уменьшению к третьему месяцу терапии на 15% ( $p > 0,05$ ) и к шестому — на 36% ( $p < 0,01$ ). Снижение интенсивности ПОЛ сопровождалось повышением уровня каталазы на 19% ( $p < 0,01$ ) и 26% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Повышение активности системного воспаления и интенсификация ПОЛ способствуют проатерогенной модификации липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Так, содержание модифицированных липопротеинов низкой плотности после их инкубации с плазмой при первом обследовании на 221% превышало норму с последующим уменьшением на 29% ( $p < 0,05$ ) и 42% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Содержание триглицеридов в макрофагах после их инкубации с плазмой при первом обследовании в 10 раз превышало норму со снижением к третьему месяцу лечения на 33% ( $p < 0,05$ ) и к шестому — на 49% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечалось восстановление эндотелиальной функции (эндотелийзависимая вазодилатация) в динамике на протяжении 6 мес, уменьшение уровня гликозилированного гемоглобина, существенное увеличение фракции выброса уже на третьем месяце постинфарктного периода, в то время как в контрольной группе изменения не отмечались либо они были недостоверны, а по некоторым показателям определялось ухудшение.

Участники круглого стола «Клиническая судьба пациента с ХСН в эпоху современной фармакотерапии: возможно ли ее дальнейшее улучшение?» обсуждали возможности улучшения лечения СН с помощью новых лекарственных препаратов. В рамках этого мероприятия выступил **президент Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Л.Г. Воронков**, который посвятил доклад вопросам нормализации частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с ХСН.

— Развитие сердечно-сосудистого континуума связано с факторами риска, такими как АГ, гиперинсулинемия, дислипидемия, СД, курение, которые, в свою очередь, создают условия для формирования атеросклероза, ишемии и ИБС. В дальнейшем происходит разрыв атеросклеротической бляшки, развиваются тромбоз и, как следствие, ИМ; отмечаются ухудшение сократительной функции сердца, дилатация и ремоделирование камер сердца, в результате чего прогрессирует СН.

Механизм компенсации осуществляется на трех основных уровнях — кардиальном, сосудистом и почечном. На уровне сердца происходит увеличение ЧСС и повышение сократимости миокарда, формирование гипертрофии, на сосудистом — вазоконстрикция, на почечном — задержка натрия и воды.

Не приуменьшая значимости других механизмов компенсации, хотелось бы более подробно остановиться

на регуляції ЧСС. По нашим спостереженням, в групі пацієнтів со значеннями ЧСС <75 уд/мин к концу 36-го місяця спостереження вижили більше 75%, в то время как в групі хворих с ЧСС >75 уд/мин – менше половини.

Убедительные доказательств влияния ЧСС на показатели клинического прогноза пациентов со сниженной (<40%) ФВ ЛЖ были получены в широкомасштабном исследовании BEAUTIFUL, в котором ЧСС 70 уд/мин и выше ассоциировалась с возрастанием риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 34%, инфаркта миокарда – на 46%, госпитализаций из-за декомпенсации кровообращения – на 53%.

Появление в клинической практике блокатора If-каналов ивабрадина позволило расширить пути нормализации ЧСС у пациентов с ХСН и сохраненным синусовым ритмом.

Отрицательный хронотропный эффект ивабрадина не сопряжен ни с угнетением инотропной и люзитропной (активное расслабление) функций сердца, ни с влиянием на синоатриальную, внутрипредсердную и атриовентрикулярную проводимость. В силу высокой избирательности фармакодинамического действия препарат лишен влияния на уровень АД, тонус коронарных сосудов, функцию внешнего дыхания. По данным мультицентрового международного исследования SHIFT, у гемодинамически стабильных пациентов с ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин, леченных клинически оптимизированными дозами нейрогуморальных антагонистов и диуретиков в соответствии с действующими рекомендациями, дополнительное замедление ЧСС в среднем примерно на 10 уд/мин с помощью длительного приема ивабрадина ассоциировалось с отчетливым статистически достоверным снижением риска смерти и госпитализаций, обусловленных СН.

Таким образом, появление в арсенале врача ивабрадина (Кораксана) позволяет расширить возможности улучшения клинического прогноза пациентов с ХСН и теперь дело за практическим внедрением данного подхода.

**Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Е.Н. Амосова** посвятила доклад вопросам нормализации ЧСС у пациентов с ХСН, показав эффективность добавления в схему лечения ивабрадина на примере крупных зарубежных исследований и собственного опыта.

– В исследовании SHIFT добавление ивабрадина к стандартному лечению сопровождалось снижением ЧСС на 15 уд/мин как в общей группе больных, так и в подгруппе пациентов, получавших >50% целевой дозы β-АБ. Мы предположили, что ивабрадину может быть присущ дополнительный, независимый от эффекта замедления ЧСС, кардиопротекторный эффект.

Мы провели исследование, в котором сопоставили пациентов в двух группах. В одной группе пациенты принимали бисопролол, а в другой – сочетание бисопролола (в половинной дозе) с ивабрадином. Указанные пациенты имели ИБС, стабильную стенокардию I-II функционального класса (ФК), фракцию выброса ЛЖ <45% и синусовый ритм более 65 уд/мин.

После 2 мес лечения ЧСС в покое снизилась у пациентов обеих групп: с  $76,6 \pm 4,6$  до  $59,3 \pm 2,5$  уд/мин ( $p < 0,001$ ) в основной группе и с  $75,9 \pm 3,0$  до  $60,5 \pm 2,3$  уд/мин ( $p = 0,002$ ) в контрольной. В основной группе достоверно ( $p = 0,037$ ) большее количество пациентов перешло из II в I ФК по НУНА в отношении стабильной стенокардии – 29 и 9% соответственно. Пройденное расстояние и толерантность к физической нагрузке в сравнении с исходными показателями в основной группе достоверно увеличились ( $p = 0,004$ ), тогда как в контрольной подобная динамика не наблюдалась. Мы также наблюдали у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, синусовым ритмом, имеющим ЧСС в покое >70 уд/мин, улучшение функционального состояния миокарда ЛЖ и достоверное уменьшение уровня NTpro-BNP в 2 раза при добавлении к стандартному лечению ивабрадина.

Таким образом, для достижения целевой ЧСС (около 65 уд/мин – 60-70) пациентам с ИБС и некоронарогенными заболеваниями миокарда с синусовым ритмом, больным с ЧСС в покое >70 уд/мин на фоне максимально переносимой дозы β-АБ или при их непереносимости может быть показано назначение ивабрадина в дополнение к стандартной терапии.

**Президент Украинской ассоциации специалистов по неотложной кардиологии, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Пархоменко** в докладе «Острая сердечная недостаточность: диагностика и лечение (алгоритмы)» более подробно остановился на вопросах эпидемиологии, диагностики и лечения острой СН (ОСН).

– ОСН – гетерогенный синдром с острым началом или быстрым прогрессированием признаков и симптомов требующей неотложной терапии СН, проявлениями которого могут быть острая декомпенсация ХСН, кардиогенный шок, отек легких, правожелудочковая ОСН, ОСН при АГ и синдроме высокого сердечного выброса.

Изучение ОСН связано со следующими причинами. Ежегодно госпитализируется свыше миллиона пациентов с этим заболеванием, при этом госпитализации по поводу декомпенсированной ОСН остаются одними из самых затратных для здравоохранения. Повторные госпитализации составляют в среднем 20% за 30 дней и 50% за 6 мес, летальность – 11,6% за 30 дней и 33,1% за 12 мес.

В то же время большинство проводимых клинических исследований фокусируются на вопросах амбулаторного лечения ОСН, изучении систолической

дисфункции, и очень мало внимания уделяется критериям госпитализации, лечению декомпенсированной ОСН, диастолической дисфункции при ОСН.

Для правильной оценки и лечения декомпенсированной ОСН необходимо помнить, что согласно данным нескольких европейских регистров это состояние, как правило, развивается у лиц преклонного возраста (старше 70 лет), более чем у 60% больных ранее уже отмечались симптомы СН. У большинства пациентов с ОСН в анамнезе имеются ИБС, АГ, нарушения ритма и проводимости, СД, почечная недостаточность, хроническое обструктивное заболевание легких. Несмотря на предшествующее лечение, уровень летальности таких пациентов остается достаточно высоким. Критерии оценки терапии декомпенсированной ОСН должны основываться на обратной динамике таких показателей, как симптомы в покое, набухание шейных вен, хрипы, отеки, давление заклинивания в легочных капиллярах или сердечный выброс, уровень BNP, ЭхоКГ-признаки (митральная регургитация или давление в легочной артерии).

Неотложные мероприятия при ОСН базируются на таких принципах, как поддержание адекватной оксигенации тканей методом обеспечения доступа кислорода в легкие, облегчения акта дыхания до искусственной вентиляции легких; купирование болевого синдрома; коррекция гемодинамики, снижение периферического сопротивления, уменьшение пред- и постнагрузки; нормализация объема циркулирующей жидкости, стабилизация уровня АД и нормализация адекватной перфузии органов; стимуляция работы сердца с целью увеличения ударного и минутного объема циркуляции.

Следует помнить, что при стандартной терапии у больных декомпенсированной ОСН отмечается ухудшение функции почек даже на фоне невысоких доз петлевых диуретиков. На протяжении госпитального периода скорость клубочковой фильтрации достоверно снижается, а количество пациентов со скоростью клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивается. У многих больных отмечается повышение уровня креатинина. В этом случае необходимо тщательно контролировать объем жидкости, поступающей в организм, проводить контроль АД (на фоне терапии вазодилататорами), ограничивать потребление соли, регулярно осуществлять исследование функции почек (на предмет выявления протеинурии, интерстициального нефрита). В этих случаях необходимо рассмотреть назначение вазодилататоров и инотропных лекарственных средств, а также проведение ультрафильтрации.

**Президент Ассоциации аритмологов Украины, научный руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор О.С. Сычев** обосновал применение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с СН.

— СРТ, несомненно, является одним из передовых методов лечения тяжелой СН и позволяет значительно

снизить смертность у тяжелых больных с данной патологией. Эффективность СРТ при СН патогенетически обоснована, поскольку восстановление приближенной к физиологической последовательности активации миокарда ведет к обратному его ремоделированию, что проявляется улучшением сократимости, уменьшением парадоксального движения межжелудочковой перегородки, уменьшением объемов сердца, увеличением сердечного выброса и, соответственно, ведет к улучшению клинического состояния больного СН.

Современные международные рекомендации по СРТ у пациентов с СН 2010 г. являются документом с четкой клинической направленностью. В рекомендациях аргументированы современные подходы к применению СРТ в зависимости от ФК СН по NYHA, наличия фибрилляции предсердий; преимущество в имплантации устройства с дополнительной функцией дефибриллятора в ряде клинических ситуаций.

В настоящий момент осуществляется предварительная совместная работа Ассоциации аритмологов Украины и Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, которые входят в состав Ассоциации кардиологов Украины (АКУ). Эту работу координируют рабочие группы АКУ по данным направлениям. Поэтому представляется целесообразным утвердить отечественные рекомендации по СРТ при СН на XII Национальном конгрессе кардиологов Украины в сентябре. Принятие этого документа в Украине необходимо, так как СРТ пока недостаточно, но все же используется с каждым годом все шире. Так, в 2010 г. в семи центрах нашей страны было имплантировано 46 СРТ-устройств. Этого, конечно, недостаточно в масштабах страны с населением более 46 млн человек, однако активизация работы по более широкому использованию СРТ необходима, поскольку будет способствовать снижению частоты госпитализаций и смертных исходов среди больных СН в целом, а главное, даст возможность помочь конкретному пациенту: уменьшить симптомы болезни и продлить его жизнь.

С докладом на тему «Фармакогенетика и сердечная недостаточность: от теории к практике» выступил **заведующий отделением клинической фармакологии и фармакотерапии Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины доктор медицинских наук, профессор Ю.С. Рудык.**

— Крупнейшим достижением науки, ознаменовавшим переход в третье тысячелетие, стала расшифровка генома человека. Это открытие определяет новый уровень развития медицины. Приобретают материальную основу и подлежат раскрытию генетические факторы предрасположенности к заболеваниям и их патогенезу. На основе оценки генетического профиля пациента в ближайшем будущем будут усовершенствованы методы фармакотерапии. Рациональный подход к назначению лекарственных средств может быть обеспечен путем изучения взаимоотношения лекарственных реакций и генетических особенностей конкретного пациента. Для

врача это имеет не теоретическое, а сугубо практическое значение.

Отсюда — необходимость разработки индивидуального подхода к лечению людей с особенностями полиморфизма генов, в частности изоферментов системы цитохрома P 450, являющихся частью системы биотрансформации лекарственных препаратов.

Генетическую зависимость действия лекарств в научном аспекте начали изучать задолго до раскрытия генома. Накопленные данные позволили рационализировать применение многих лекарств с учетом индивидуальной чувствительности. Например, в исследовании SEARCH было четко показано, что риск развития миопатии при применении симвастатина в дозе 80 мг может отличаться в зависимости от полиморфизма гена SLCO1B1.

Научная, медицинская и экономическая целесообразность фармакогенетических разработок сегодня не вызывает сомнений, поскольку их итогом является повышение эффективности фармакотерапии с исключением побочных действий, что сокращает обусловленные болезнями трудопотери, занятость госпитального фонда, расход лекарств.

Кроме того, в настоящее время активно разрабатываются так называемые ДНК-чипы, с помощью которых у одного больного можно быстро получить информацию о нескольких десятках генетических полиморфизмов, характеризующих чувствительность к тем или иным лекарственным средствам. Один из таких фармакогенетических ДНК-чипов разрешен к применению в Европе, он создан для выбора нейрорепрессантов и режимов их дозирования. Вероятно, очень скоро будут созданы кардиологические, пульмонологические, гастроэнтерологические, онкологические, психиатрические чипы и т.д. В будущем речь пойдет о создании фармакогенетического паспорта пациента. При этом врач, даже видя пациента впервые, оценив его фармакогенетический паспорт, может выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе.

Для лечения ХСН применяются разные группы лекарственных средств — ИАПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды. Каждый из представителей данных групп лекарственных средств может по-разному действовать у больных, что обусловлено их фармакогенетическим профилем. В лечении больных ХСН в настоящее время рекомендовано применение четырех  $\beta$ -АБ: метопролола сукцината, карведилола, бисопролола и небиволола. Препараты связываются с  $\beta_1$ -адренорецепторами

( $\beta_1$ -АР) кардиомиоцитов. В проведенных ранее исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной

последовательности  $\beta_1$ -АР связано с трехкратным повышением уровня изопротеренолстимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly389. Полиморфизм  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР также может

быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза кардиомиоцитов. В то же время в этом исследовании не были выявлены различия в частоте встречаемости полиморфизмов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР и их комбинации у пациентов с ХСН и в группе здоровых добровольцев.

В исследовании BEST была изучена связь полиморфизма  $\beta_1$ -АР Arg389Gly с клинической эффективностью применения  $\beta$ -АБ буциндолола у больных с ХСН III-IV класса по NYHA. Было обнаружено, что у гомозигот Arg389, получавших буциндолол, прогноз в отношении смертности оказался лучше, чем у носителей Gly389, а также у тех носителей Arg, которые не получали  $\beta$ -АБ. Следует заметить, что у афроамериканцев положительный эффект  $\beta$ -блокады был гораздо менее выраженным, что соответствовало редкой встречаемости у них аллеля Arg389.

Имеются сведения о том, что полиморфизм GRK5, связанный с ингибированием  $\beta$ -адренергической стимуляции, является кардиопротективным при ХСН. В исследовании S.B. Liggett et al. (2008) было показано, что киназа G-протеина, связанного с рецептором GRKs, вызывает десенситизацию  $\beta$ -АР. Существует полиморфизм GRK5 в позиции 41 (Leu/Gln), при этом аллель GRK5-Leu41 общая для гомозигот Arg389Arg (~40%). Наличие этого полиморфизма может объяснить противоречия, полученные в рандомизированных клинических испытаниях с применением  $\beta$ -АБ, при этом установлено, что  $\beta$ -АБ всегда эффективны у гомозигот Arg389Arg.

Результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфизма  $\beta_1$ -АР и частоты развития ХСН. В то же время имеются данные о 10-кратном повышении риска развития СН при комбинации полиморфизмов Arg389 и  $\alpha_{2C}$ -del (322-325), часто встречающихся у афроамериканцев. При этом известно о том, что полиморфизм  $\beta_1$ -АР может определять ответ на лечение  $\beta$ -АБ. Полиморфизм гена Ser49Gly определяет степень агонист-стимулируемой десенситизации, а Arg389Gly — функциональный ответ на агонист.

Таким образом, персонализированная медицина, в частности клиническая фармакогенетика, является перспективным направлением, которое только начинает реализовываться на практике. Накопленные данные фармакогенетических исследований с большой долей оптимизма позволяют предположить, что индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов исследования генетического полиморфизма, позволит осуществить раннюю диагностику генетически детерминированного риска развития сердечно-сосудистого заболевания, его прогрессирования и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

Подготовил Владимир Савченко ■