

# X Национальный конгресс кардиологов Украины

(23-25 сентября 2009 года, г. Киев)

Юбилейный X Национальный конгресс кардиологов Украины был посвящен 100-летию прижизненного описания острого коронарного тромбоза (инфаркта миокарда) В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско. Тема инфаркта миокарда (ИМ) и постинфарктных осложнений обсуждалась на форуме в разных аспектах. **Руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков** представил доклад «Пациент после инфаркта миокарда: сердечная недостаточность».

Докладчик подчеркнул, что важнейшим механизмом развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, перенесших ИМ, является постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ). Процесс ремоделирования ЛЖ начинается в первые дни после ИМ и может продолжаться в течение нескольких месяцев. Выделяют раннее (до 3-4 нед) и позднее ремоделирование ЛЖ. В свете современных представлений, базирующихся на данных доказательной медицины, замедлить процесс ремоделирования ЛЖ, следовательно, снизить риск появления или прогрессирования СН у больных, перенесших ИМ, позволяют следующие подходы:

– блокада ренин-ангиотензиновой системы – РАС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II);

- применение  $\beta$ -адреноблокаторов;
- блокада альдостерона;
- адекватная реваскуляризация ЛЖ.

Как известно, ингибиторы АПФ являются базисными препаратами в лечении пациентов с ХСН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. После ИМ ингибиторы АПФ следует назначать в наиболее ранние сроки всем больным, у которых не наблюдается непереносимость этих препаратов. Еще в 1991 году в двойном слепом исследовании N. Sharpe с участием 100 пациентов с Q-инфарктом миокарда без клинических признаков СН было показано, что раннее назначение каптоприла может предупредить прогрессирование дилатации ЛЖ. Через 3 мес лечения этим препаратом в группе плацебо было отмечено достоверное увеличение индексов конечно-

диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ при отсутствии динамики величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ. В группе же каптоприла индекс конечно-диастолического объема ЛЖ достоверно не увеличился, конечно-систолического – достоверно уменьшился, при этом достоверно увеличивалась ФВ ЛЖ. В исследовании SOLVD-T еще один ингибитор АПФ – эналаприл – у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% (около 80% перенесли ИМ за месяц или более до включения в исследование) достоверно снижал смертность по сравнению с плацебо.

Выраженную эффективность в отношении снижения смертности больных, перенесших ИМ с признаками СН, продемонстрировал рамиприл. Так, в многоцентровом исследовании AIRE рамиприл, который назначали пациентам после ИМ с симптомами сердечной недостаточности с 3-10-го дня болезни, обеспечил снижение общей смертности на 27% по сравнению с плацебо. Дальнейшее наблюдение за участниками исследования AIRE (в исследовании AIREX в течение 5 лет) продемонстрировало еще большее снижение риска смерти в группе рамиприла в сравнении с группой плацебо, а именно – на 36%. Анализ соответствующих кривых выживаемости пациентов показал, что достоверное снижение риска летального исхода у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ на фоне терапии рамиприлом по сравнению с плацебо наблюдается уже через месяц после начала лечения (исследование AIRE), в то время как при применении каптоприла (исследование SAVE) подобный эффект достигался лишь спустя 10 мес.

Показано, что благодаря фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам рамиприл обеспечивает более мощное и длительное ингибирующее влияние на РАС, чем эналаприл и каптоприл (N. Bender et al., 1990).

Клинически адекватную блокаду РАС у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ обеспечивают также блокаторы рецепторов ангиотензина II. В масштабном исследовании VALIANT (14 808 пациентов) было показано, что общая и сердечно-сосудистая смертность пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ,

перенесших ИМ, сопоставима на фоне терапии валсартаном и каптоприлом. Комбинация же этих препаратов не обеспечивала дополнительного улучшения клинического прогноза, однако приводила к увеличению частоты побочных эффектов. Таким образом, с позиций доказательной медицины назначение валсартана является оправданным у пациентов с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, не переносящих ингибиторы АПФ.

Как известно, стандарты лечения пациентов, перенесших ИМ, предусматривают при отсутствии противопоказаний назначение  $\beta$ -блокаторов. Метаанализ 82 контролируемых рандомизированных исследований (Freemantle et al., 1999) показал, что применение  $\beta$ -блокаторов у пациентов после ИМ обеспечивало высокодостоверное снижение риска кардиальной смерти на 23% по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ), внезапной смерти — на 32% ( $p < 0,0001$ ). Долгое время неуточненным оставался вопрос, можно ли назначать  $\beta$ -блокаторы больным после ИМ с ФВ ЛЖ менее 40%. В настоящее время наибольшей доказательной базой относительно эффективности и безопасности применения у этой категории больных обладает карведилол. Это единственный  $\beta$ -блокатор, который в соответствующих рекомендациях Ассоциации кардиологов Украины (2009) рассматривается как средство улучшения клинического прогноза постинфарктных пациентов, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ (ФВ  $< 40\%$ ). Влияние карведилола на заболеваемость и смертность пациентов с дисфункцией ЛЖ вследствие перенесенного ИМ (за 3-21 день до рандомизации) изучалось в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CAPRICORN. Было показано, что применение карведилола на 23% снижает общую смертность ( $p = 0,031$ ), на 41% — риск развития нефатального ИМ. В рамках этого же исследования было показано, что карведилол у пациентов с дисфункцией ЛЖ вследствие перенесенного ИМ замедляет прогрессирование ремоделирования ЛЖ — на фоне его применения к концу периода наблюдения по сравнению с плацебо были достоверно меньше показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ, выше — ФВ ЛЖ.

В исследовании Lowes et al. (1999) проводилась оценка динамики массы и геометрии ЛЖ у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% на фоне терапии карведилолом. Было показано, что карведилол уже через 4 мес терапии статистически достоверно уменьшает массу ЛЖ и выраженность митральной регургитации, а также повышает ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо. В исследовании CHRISTMAS была впервые продемонстрирована возможность «включения» в

акт сокращения значительных по объему зон гипертрофированного («спящего») миокарда на фоне назначения карведилола у больных с хронической коронарогенной систолической дисфункцией ЛЖ, особенно тяжелой (ФВ ЛЖ  $< 24\%$ ). В исследовании СОМЕТ было проведено прямое сравнение эффективности карведилола и селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора метопролола у больных ХСН. Карведилол продемонстрировал преимущество в отношении снижения риска смерти через 5 лет наблюдения (на 17% по сравнению с метопрололом,  $p < 0,0001$ ).

Вышеуказанные преимущества карведилола связывают с его сопутствующим  $\alpha$ -блокирующим (и, соответственно, вазорелаксирующим) действием, а также с его свойствами мощного антиоксиданта — «улавливателя» свободных радикалов (так называемый scavenger-эффект). Установлено, что за счет биохимической нейтрализации супероксидного аниона, инактивирующего оксид азота, (а также, возможно, торможения экспрессии эндотелина-1) карведилол улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию. В проведенном профессором Л.Г. Воронковым совместно с кандидатом медицинских наук И.А. Шкурат исследовании карведилол (Кориол<sup>®</sup>, KRKA) у больных с клинически манифестной ХСН высокодостоверно ( $p < 0,0001$ ) увеличивал максимальную скорость магистрального периферического кровотока в задней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы (соответственно на 37% и 46%), а также на 52% ( $p < 0,001$ ) увеличивал прирост диаметра плечевой артерии в фазе реактивной гиперемии (показатель эндотелийзависимой вазодилатации).

Для лечения постинфарктных больных с систолической дисфункцией ЛЖ существует серьезное обоснование целесообразности назначения им эплеренона — селективного антагониста рецепторов альдостерона. Так, в исследовании EPHEBUS (2003) (6642 пациента) длительный прием такими пациентами (уже получающими стандартное лечение  $\beta$ -блокатором и ингибитором АПФ) этого препарата сопровождался снижением у них риска смерти от любых причин на 15%, риска внезапной смерти — на 21% в сравнении с пациентами, получавшими вместо эплеренона плацебо.

Следует помнить о том, что нередко пациентам с симптомной ХСН и/или дисфункцией ЛЖ, перенесшим ИМ, показаны коронароангиография и консультация кардиохирурга. Поскольку клинические результаты реваскуляризации ЛЖ у больных с его постинфарктной дисфункцией в значительной мере определяются массой жизнеспособного миокарда в зоне восстановления кровотока, актуальной является ее предварительная оценка с помощью

соответствующих диагностических методов (ЭхоКГ с добутамином, сцинтиграфия миокарда, МРТ с добутамином).

Особый интерес участников X Национального конгресса кардиологов Украины вызвало научное секционное заседание «Сердечная недостаточность», в рамках которого ведущие специалисты из Украины, России, Беларуси обсудили актуальные вопросы ведения пациентов с СН.

**Руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков** осветил тему качества жизни (КЖ) и прогноза выживания у больных с ХСН.

— Понятие «качество жизни» не так давно вошло в круг параметров, которые оценивают исследователи при той или иной патологии. Однако это направление развивается достаточно давно. В частности, одним из инициаторов исследования данной проблемы был профессор Георгий Викторович Яновский.

Можно привести целый ряд определений понятия КЖ. Так, G. Engel определил КЖ как интегральную характеристику физического, психологического и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии (Am. J. Psych, 1980). M.F. Muldoon и соавт. (1998) считают, что КЖ — это уровень функционирования пациента и субъективно воспринимаемое им состояние своего здоровья.

Однако хотелось бы отметить дефиницию КЖ, данную K.I. Kalman (1984): мера восприятия пациентом разницы между ожидаемым (желаемым) и существующим (реальным) состоянием его здоровья. Это определение положено в основу оценки КЖ по шкалам. Таким образом, в настоящее время КЖ принято оценивать путем опроса (анкетирования) пациентов. В общей практике для оценки КЖ используют такие шкалы, как SF-36, SIP, NHP, QWB, COOP, HUI, EQ-5D. При ХСН наряду с этими также используют болезнь-специфические шкалы (Миннесотская анкета КЖ больных с ХСН (MLHFQ), индекс физической активности Дюка, опросники CHFQ, KCCQ, QLQ-SHF).

При оценке влияния различных состояний (ХСН, стенокардия, респираторные заболевания, патология суставов, сахарный диабет, артериальная гипертензия) на КЖ выявлено (J.G.F. Cleland et al., 1999), что самое плохое КЖ при ХСН.

Необходимо выделить такие основные аспекты изучения КЖ в медицине через призму их практического применения.

- Оценка динамики КЖ на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий. Целью такой оценки является определение эффективности лечения.

- Выявление медико-социальных предикторов КЖ при различных состояниях. Оно проводится с целью влияния на эти предикторы (модификации).

- Взаимосвязь качества жизни и выживаемости.

При изучении последнего аспекта нас интересует вопрос, могут ли показатели КЖ быть предикторами выживаемости пациентов с ХСН? Для ответа на этот вопрос мы провели исследование с участием 554 больных с диагнозом ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA, верифицированного по данным теста 6-минутной ходьбы.

При помощи кластерного анализа были выделены группы пациентов с различающимися показателями КЖ. Затем были построены кривые выживаемости для пациентов, относящихся к разным кластерам. После этого произвели оценку относительного риска при помощи регрессии Кокса. Аналогичную процедуру осуществили для всех шкал (PHSF-36, MHSF-36, MLHFQ) относительно разных сроков наблюдения (1, 2, 3 и 5 лет).

По результатам проведенного исследования нам удалось сделать ряд выводов:

- Долгосрочная (в течение 1, 2, 3 и 5 лет) выживаемость больных с ХСН одного ФК (III по NYHA) сопряжена с рядом исходных параметров качества их жизни.

- Предиктором невыживания больных с ХСН III ФК по NYHA в течение 1-5 лет, не зависящим от величины ФВ ЛЖ, приема ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, является сумма баллов по шкале «физическое здоровье» (PH) анкеты SF-36  $\leq 37,5$ .

- Предиктором невыживания больных с ХСН III ФК по NYHA в течение 1-5 лет, не зависящим от величины ФВ ЛЖ, приема ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, является сумма баллов по анкете MLHFQ  $\geq 69$ .

- Наибольшей информативностью вышеуказанные предикторы обладают в отношении прогноза невыживания в течение первых двух лет наблюдения.

**Ректор Днепропетровской государственной медицинской академии, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, академик АМН Украины, профессор Георгий Викторович Дзяк** представил доклад «Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий».

- По образному выражению Юджина Браунвальда (1997), ХСН и фибрилляция предсердий (ФП) — два ассоциированных состояния, которые можно описать как эпидемию среди сердечно-сосудистых

заболеваний. Подтверждением является распространенность этих патологических состояний. Так, в 2005 г. в США у 5,3 млн пациентов была выявлена ХСН, а у 2,2 млн — ФП.

В наше время ФП определяют как суправентрикулярную тахикардию, характеризующуюся учащенным хаотичным и некоординированным возбуждением и сокращением отдельных мышечных волокон предсердий (от 300 до 600 в минуту) и сопровождающуюся низким сердечным выбросом вследствие нарушения наполнения желудочков кровью и нерегулярного их сокращения, желудочковой дисфункцией и повышенным риском развития тромбоэмболических инсультов. Распространенность этого заболевания в популяции существенно увеличивается с возрастом. Так, в возрасте от 40 до 50 лет ФП встречается у 0,5% населения, от 50 до 60 лет — у 1%, от 60 до 70 лет — у 4%, от 70 до 80 лет — у 9%, свыше 80 лет — у 15%. Следует также отметить, что ФП у мужчин встречается в 1,5-3,4 раза чаще, чем у женщин. Прогнозируется значительное увеличение числа пациентов с ФП — так, в США к 2050 г. их количество возрастет с 2,2 млн до 10 млн человек.

В крупных исследованиях по ХСН от 10% до 50% пациентов имели диагноз ФП в зависимости от степени тяжести ХСН (чем выше ФК ХСН по классификации NYHA, тем чаще развивается ФП). Как ХСН может приводить к развитию ФП (нейрогуморальная активация, растяжение предсердий), так и ФП может осложняться ХСН (высокая частота сокращений желудочков, нерегулярные сокращения желудочков). Выживаемость пациентов с ФП и ХСН примерно в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с ХСН и синусовым ритмом. Кроме того, ФП повышает риск развития тромбоэмболических осложнений (в том числе ишемических инсультов) в 2,5 раза. У 5% пациентов с ФП в течение года развивается инсульт. ФП является причиной 15% всех ишемических инсультов. Учитывая все вышеизложенное, больные с ФП и ХСН требуют особого внимания как пациенты очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

За последние десятилетия терапевтические подходы к лечению ФП при ХСН претерпели изменения. Можно выделить ряд основных целей лечения таких больных. Прежде всего терапия должна быть направлена на уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни. Однако главной задачей лечения остается снижение заболеваемости и смертности.

К основным подходам ведения пациентов с ФП относят восстановление синусового ритма, контроль частоты желудочковых сокращений и профилактику

тромбоэмболических осложнений. Теоретически восстановление и сохранение синусового ритма предпочтительнее, так как при этом снижается риск тромбоэмболий. В то же время в исследованиях AFFIRM и RACE было продемонстрировано, что стратегия контроля частоты сокращений желудочков является приемлемой у больных с персистирующей и перманентной ФП и не сопровождается ухудшением прогноза (при условии постоянной антитромботической терапии).

Восстановление синусового ритма возможно путем фармакологической и электрической кардиоверсии. Фармакологическая кардиоверсия оказывается эффективной во многих случаях, если проводится в пределах 24-48 ч с момента возникновения аритмии; самостоятельное восстановление синусового ритма также наиболее вероятно в эти сроки.

Критерием эффективности контроля частоты является темп сокращений желудочков не выше 80 в минуту в покое и до 110 — при физической нагрузке. Наиболее предпочтительным следует считать применение  $\beta$ -адреноблокаторов, которые обеспечивают адекватный контроль частоты сокращений желудочков как в покое, так и при физической нагрузке. Антагонисты кальция при ХСН не применяют. Сердечные гликозиды не способны эффективно контролировать темп сокращений желудочков при физической нагрузке.

Особое место в лечении и профилактике ФП занимает амиодарон, который удлиняет эффективный рефрактерный период, уменьшает частоту сердечных сокращений, увеличивает интервалы PR и QT, не вызывает значительное расширение комплекса QRS. Противоаритмический эффект амиодарона при принятии внутрь наступает через 2-3 дня и достигает максимума через 1-2 месяца. 18 марта 2009 г. Комитет по изучению сердечно-сосудистых препаратов FDA разрешил использование дронедарона (лишенный тиреотропных побочных эффектов амиодарона препарат) для лечения пациентов с ФП с целью уменьшения риска смерти и госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых осложнений.

Широкое распространение также получили нефармакологические методы лечения ФП, к которым относят изоляцию легочных вен, линейную абляцию левого предсердия, абляцию и модификацию АВ-узла.

Тромбоэмболические осложнения играют ведущую роль в структуре заболеваемости и смертности больных с ФП. Они часто возникают вскоре после начала ФП и в ранний период после восстановления синусового ритма. Если ФП продолжается

более 48 ч, то в течение 3 нед до восстановления ритма сердца и на протяжении не менее 4 нед после кардиоверсии для профилактики тромбоэмболии проводят антитромботическую терапию. У больных, у которых синусовый ритм не восстанавливается или имеется постоянная форма ФП, в соответствии с международными рекомендациями следует постоянно проводить антикоагулянтную терапию (цель — поддержание международного нормализованного отношения на уровне 2,0–3,0).

В настоящее время с целью профилактики тромбоэмболий производится установка устройства Уотчмана в ушко предсердия, что приводит к уменьшению риска развития инсультов и снижению риска развития опасных кровотечений, связанных с приемом варфарина. Устройство Уотчмана — альтернатива варфарину в предупреждении инсультов.

В заключение хочется еще раз обратить внимание практических врачей на необходимость адекватного ведения пациентов с ФП с использованием современных методик лечения, включая медикаментозную и электроимпульсную терапию, не забывать о возможности хирургического лечения этой категории пациентов. И самое главное, помнить, что врач, который не назначает антитромботическую терапию больным с ФП, подвергает их жизнь огромному риску.

**Ответственный секретарь Российского общества специалистов по сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда РКНПК МЗиСР, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Юрьевич Мареев** представил доклад о роли блокаторов РАС в предупреждении прогрессирования ремоделирования ЛЖ и улучшения прогноза больных с СН.

— Ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям СН и сопровождает их, а также самостоятельно усугубляет проявления диастолической и систолической дисфункции желудочков, является фактором риска нарушений ритма, внезапной смерти. В патогенетических механизмах ремоделирования миокарда желудочков важная роль принадлежит нейрогормональным факторам. Именно длительно существующий дисбаланс нейрогормональных систем является ключевым фактором возникновения и прогрессирования ХСН. В частности, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) отягощает течение и ухудшает прогноз ХСН. При длительной активации РААС отмечают вазоконстрикцию, повышение общего периферического сопротивления

сосудов, гипоперфузию органов и тканей (в первую очередь уменьшение скорости почечной фильтрации и почечного кровотока), задержку жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза.

Повышение уровня компонентов РААС в плазме крови сопровождается достоверным увеличением риска смерти кардиологических больных. Поэтому снижение активности РААС способствует успешному лечению больных с ХСН.

Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов ингибиторы АПФ остаются краеугольным камнем лечения ХСН. Во всех рекомендациях по диагностике и лечению ХСН последних лет первенство отдается данному классу препаратов. Физиологический смысл применения ингибиторов АПФ в том, что препараты этого класса блокируют активность АПФ и кининазы II. В итоге нарушается образование ангиотензина II и разрушение до неактивных пептидов брадикинина, то есть восстанавливается баланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих, пролиферативных и антипролиферативных, диуретических и антидиуретических эффектов нейрогормонов.

Ингибиторы АПФ оптимально восстанавливают нормальный баланс и равновесие различных нейрогормональных систем, играющих роль в патогенезе ХСН. Именно такой сбалансированный механизм действия и определяет высокую эффективность ингибиторов АПФ и позволяет им более 30 лет оставаться основными средствами лечения декомпенсации.

Уникальность ингибиторов АПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов, проявляющийся уменьшением одышки, увеличением диуреза и уменьшением клинических проявлений декомпенсации;
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов, позволяющий защищать органы-мишени (прежде всего сердце) от перегрузки и блокировать процессы ремоделирования органов.

Учитывая тот факт, что повышенная активность РААС при сердечно-сосудистой патологии ассоциируется с появлением и развитием разноплановых и необратимых осложнений, максимальная блокада негативных последствий повышенной активности РААС как составляющая нейромодулирующей терапии должна рассматриваться в качестве

важного терапевтического подхода в предупреждении ремоделирования миокарда и профилактике прогрессирования ХСН, нарушений ритма, внезапной смерти.

**Заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, член-корреспондент АМН Украины, профессор Екатерина Николаевна Амосова** остановилась на вопросах влияния медикаментозного контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных с СН.

– Европейским обществом кардиологов создана специальная рабочая группа, которая занимается проблемой влияния изменения ЧСС на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и на развитие осложнений этих заболеваний. Был проведен ряд исследований о влиянии изменения ЧСС на течение ССЗ. В ходе них были получены данные, которые свидетельствуют о том, что уменьшение ЧСС с помощью применения  $\beta$ -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов значительно влияет на уровень смертности, частоту повторных ИМ.

На базе кафедры внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца было проведено открытое рандомизированное исследование, цель которого – сопоставить влияние контроля ЧСС на симптомы стенокардии и ишемической болезни сердца (ИБС), на толерантность к физической нагрузке и систолическую функцию ЛЖ у больных со стабильной стенокардией и умеренной систолической СН. Для контроля ЧСС использовались комбинация ивабрадина (селективный блокатор  $I_r$ -каналов) и половинной дозы  $\beta$ -блокатора или полная доза  $\beta$ -блокаторов.

В исследовании принимали участие гемодинамически стабильные пациенты с подтвержденной ИБС, ИМ в анамнезе, со стабильной стенокардией, систолической дисфункцией ЛЖ и невыраженными симптомами СН. 29 больных рандомизировали в две группы – основную (n=17) и контрольную (n=12). До проведения исследования пациенты получали стандартную терапию в течение 3 мес. Она включала антигипертензивные средства, диуретики, антиангинальные средства, статины и аспирин. Больные обеих групп были абсолютно сопоставимы по выраженности стабильной стенокардии и ХСН.

В отличие от исследований, которые проводились ранее, попытались сравнить эффективность комбинации ивабрадина и  $\beta$ -блокаторов с эффективностью исключительно  $\beta$ -блокаторов. В других

клинических испытаниях ивабрадин назначался вместе с плацебо.

До проведения исследования пациенты получали 5 мг бисопролола, доза которого оставалась неизменной в течение 3 мес. В этом исследовании больные основной группы получали 5 мг бисопролола и в среднем 6,02 мг ивабрадина. В контрольной группе пациенты принимали 5-10 мг/сутки бисопролола.

Ивабрадин назначался, начиная с 5 мг в день. Если через 2 нед после начала лечения ЧСС у пациентов оставалась на уровне 77 уд/мин, то дозу увеличивали до максимальной суточной (15 мг/сут).

Методы исследования включали тредмил-тест с протоколом по Bruce и тест с 6-минутной ходьбой с последующим проведением ЭхоКГ. Для проведения тредмил-теста ивабрадин отменялся за 12 ч до него, а бисопролол – за 24 ч. Во время проведения эхокардиографии оценивались следующие параметры: конечный-диастолический объем, конечно-систолический объем по Simpson, ФВ ЛЖ и переднезадние размеры ЛП и правого желудочка.

К концу наблюдения были получены такие результаты: в обеих группах ЧСС в покое была одинаковой – 60 уд/мин, систолическое артериальное давление в контрольной группе достоверно снизилось (до 120 мм рт. ст.) в отличие от основной группы (126 мм рт. ст.). Пациенты, получавшие ивабрадин в сочетании с  $\beta$ -блокаторами, отмечали субъективное улучшение состояния, уменьшение одышки. Полученные данные позволили установить изменение ФК стенокардии – у большинства пациентов основной группы в конце исследования был I ФК. Данные объективных методов оценки показали, что расстояние при 6-минутной ходьбе в группе комбинированной терапии значительно увеличилось по сравнению с контрольной группой, также увеличилась пороговая мощность нагрузки при проведении тредмил-теста. Примечательным было то, что через 2 мес после начала лечения в основной группе ЧСС на последнем этапе нагрузки составила 110 уд/мин (при исходном значении 113 уд/мин), в то время как в контрольной группе не было отмечено никаких изменений. У пациентов основной группы увеличилась ФВ ЛЖ, а также уменьшился диаметр ЛП. Это можно объяснить тем, что при использовании ивабрадина увеличивается длительность диастолы и, следовательно, продолжительность коронарного кровотока.

Следует отметить, что ивабрадин в сочетании с  $\beta$ -блокаторами не только способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, но и снижает уровень смертности. Так, данные исследования

BEAUTIFUL (Fox et al., 2008) показали, что этот препарат снижает риск развития фатального и нефатального ИМ на 36%, а необходимость проведения реваскуляризации – на 30%.

Единственным побочным эффектом при использовании ивабрадина, отмеченным у трех пациентов, были фотопсии, которые не требовали отмены препарата. В контрольной группе пациенты отмечали усиление бронхообструкции, значительное снижение артериального давления и появление признаков транзиторной СН.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что изменение ЧСС является фактором и маркером риска сердечно-сосудистых событий, который достоин пристального внимания. Значительная разница полученных данных указывает на то, что при лечении ИБС и стабильной стенокардии имеет значение не только количественное снижение ЧСС, но и выбор препаратов для ее снижения. Сочетанное применение ивабрадина с  $\beta$ -блокаторами позволит найти определенную подгруппу больных с ИБС и со стабильной стенокардией различной степени выраженности, у которых такая сочетанная терапия обуславливает повышение выживаемости. Высокая клиническая эффективность и переносимость обуславливают особую целесообразность применения ивабрадина у пациентов с ограничениями или противопоказаниями к применению блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов или для совместного назначения с блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. Этот препарат можно рекомендовать для широкого использования в медицинской практике для вторичной профилактики.

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное исследование SHIFT по определению эффективности ивабрадина в лечении ХСН. Данные этого исследования позволят окончательно определиться в особенностях применения этого препарата в кардиологической практике.

**Заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, профессор Юрий Степанович Рудык** рассказал о фармакогенетических особенностях применения  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении больных с ХСН.

– В настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы являются обязательной составляющей медикаментозного лечения больных с ХСН. Их применение при данном синдроме обоснованно, поскольку активация симпатно-адреналовой системы наряду с РАС играет ключевую роль на всех этапах сердечно-

сосудистого континуума ХСН. Однако было замечено, что клинический ответ пациентов с ХСН на лечение  $\beta$ -адреноблокаторами отличается значительной вариабельностью. Предполагается, что существует популяция больных, в той или иной степени резистентных к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, что, очевидно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих  $\beta$ -адренорецепторы. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм  $\beta_1$ -адренорецепторов может определять ответ на лечение  $\beta$ -адреноблокаторами. Ассоциация полиморфизма  $\beta_2$ -адренорецепторов с клиническим течением ХСН и откликом на лечение  $\beta$ -адреноблокаторами менее убедительна.

Большинство исследований убеждает в том, что генетический полиморфизм  $\beta$ -адренорецепторов позволяет выделить среди пациентов с ХСН «репондеров» к  $\beta$ -адреноблокаторам, а высокая степень распространенности в популяциях отдельных видов полиморфизма генов  $\beta$ -адренорецепторов делает возможной разработку индивидуальных схем лечения ХСН с учетом фармакогенетического профиля пациента.

**Заведующий лабораторией ИБС и ХСН ГУ РНПЦ (Минск, Беларусь), доктор медицинских наук Евгений Станиславович Атрошенко** доложил о результатах сравнения эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

– Сочетание ХСН и ХОБЛ ухудшает прогноз пациентов, в том числе и за счет ограничения выбора лекарственных средств. В руководства по лечению ХСН наряду с ИАПФ включены  $\beta$ -адреноблокаторы. Однако проспективные исследования последних проводились без учета их применения у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. Накоплен лишь небольшой опыт рациональной фармакотерапии у таких больных.

Было проведено сравнение эффективности селективных  $\beta$ -адреноблокаторов (небиволола и бисопролола) у больных с ХСН с сопутствующей ХОБЛ II ст. Обследовано 67 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН II ФК по NYHA и сопутствующей ХОБЛ II ст. Пациентов рандомизировали в три группы: получавших в качестве базовой терапии ХСН:

- комбинацию эналаприла и бисопролола (n=23, срок наблюдения 12 мес) – первая группа;
- комбинацию эналаприла и небиволола (n=19, срок наблюдения 12 мес) – вторая группа;
- монотерапию эналаприлом (n=13, срок наблюдения 6 мес) – третья группа.

К концу третьего месяца средняя суточная доза эналаприла в первой группе составила 28,5 мг и бисопролола 8,75 мг. Во второй группе среднесуточная доза эналаприла составила 24,5 мг, небиволола — 8,25 мг. Среднесуточная доза эналаприла в третьей группе пациентов составила 28,5 мг. Для лечения ХОБЛ все пациенты принимали м-холинолитик ипратропия бромид в среднесуточной дозе 160 мкг.

Показатели клинического состояния, качества жизни, толерантности к физической нагрузке у больных, принимавших сочетание эналаприла с бисопрололом, улучшились раньше (к третьему месяцу терапии) в отличие от пациентов, леченных комбинацией эналаприла с небивололом (данные показатели улучшились к шестому месяцу), и сопровождалась достоверным улучшением сократительной функции миокарда. У пациентов, принимавших со-

четание эналаприла с бисопрололом, к шестому месяцу терапии увеличилась ФВ правого желудочка на 14,13% ( $p=0,0061$ ), к 12-му месяцу — отношение Е/А митрального клапана ( $p=0,024$ ) за счет увеличения времени раннего диастолического наполнения ЛЖ и достоверного снижения времени сокращения ЛП, удлинилось время замедления раннего диастолического наполнения, а также увеличилась ФВ ЛЖ на 13,05% ( $p=0,027$ ).

С целью коррекции дисфункции эндотелия таким пациентам рекомендуется принимать комбинированную терапию ингибиторами АПФ в сочетании с селективными  $\beta$ -адреноблокаторами (предпочтительно небивололом), так как монотерапия ингибиторами АПФ недостаточно эффективна. ■

*Олег Мазуренко*

## Календар подій

### **14-16 березня 2010 р., м. Атланта (США)**

59-та щорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів.

Інформація: <http://acc10.acc.org>

### **15-16 квітня 2010 р., м. Ужгород (Україна)**

Конференція Робочої групи із серцевої недостатності Асоціації кардіологів України

«Актуальні практичні аспекти діагностики і лікування серцевої недостатності».

### **29 травня – 1 червня 2010 р., м. Берлін (ФРН)**

Щорічний конгрес Асоціації з серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Heart Failure 2010).

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

### **16-19 червня 2010 р., м. Пекін (КНР)**

Всесвітній конгрес кардіологів.

Інформація: <http://www.world-heart-federation.org/congress-and-events/>