

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE



Інсулінорезистентність при СН

Корекція залізодефіциту при СН:
результати випробування CONFIRM-HF

Дигоксин — друг чи ворог?

Європейські рекомендації з профілактики раптової серцевої смерті
та лікування шлуночкових аритмій



№ 3 ♦ Грудень ♦ 2015

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН



валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг



валсартан 80 мг/дідролортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/дідролортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/дідролортіазид 12,5 мг



валсартан 160 мг/дідролортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/дідролортіазид 25 мг

Потужне зниження артеріального тиску від ведучого виробника сартанів⁽¹⁾

Вальсакор. Показання*:

- Артеріальна гіпертензія
- Серцева недостатність
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда

Склад: Вальсакор: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг дідролортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг дідролортіазиду; Вальсакор НД160: 160 мг валсартану та 25 мг дідролортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг дідролортіазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг дідролортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестази; анурія, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.); гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурікемія, запідозрена та період годування груддю. **Побічні реакції.** зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, алергічні реакції, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертиго, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищення втомлюваності. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальний за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АТФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з дідролортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Лориста® Лориста® Н Лориста® НД

лозартан 25 мг,
лозартан 50 мг,
лозартан 100 мг

лозартан 50 мг/дідролортіазид 12,5 мг,
лозартан 100 мг/дідролортіазид 12,5 мг

лозартан 100 мг/дідролортіазид 25 мг

Доведена ефективність в зниженні АТ за наявності високодозових комбінацій⁽²⁾

Лоріста. Показання**:

- Артеріальна гіпертензія у дорослих і дітей старше 6 років
- Лікування захворювань нирок у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу
- Серцева недостатність
- Зниження розвитку інсульту у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка

Склад: Лоріста: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 100 мг лозартану калію; Лоріста Н: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг лозартану та 12,5 мг дідролортіазиду; Лоріста Н100: 100 мг лозартану та 12,5 мг дідролортіазиду; Лоріста НД: 100 мг лозартану та 25 мг дідролортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A01. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Лозартан і дуретик. Код АТС C09D A01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей старше 6 років. Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу – як частина антигіпертензивної терапії. Лікування хронічної серцевої недостатності (у пацієнтів віком 60 років та старші), коли застосування інгібіторів ділітотензивного ферменту (АТФ) вважається неможливим з причини непереносимості, особливо при кашлі, або протипоказано. Пацієнти з серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітору АТФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнтів функція виводу лівого шлуночка повинна становити ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтів слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не регулюється тільки лозартаном або дідролортіазидом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану, дідролортіазиду, речовин, що є похідними сульфамідів, або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Гіпокаліємія або гіперкаліємія, резистентна до терапії. Тяжкі порушення функції печінки: холестаза та обструкція жовчовивідних шляхів. Рефракторна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурікемія/подагра. II та III триместри вагітності. Період годування груддю. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). Анурія. **Побічні реакції.** часто – головний біль, запаморочення, безсоння, кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлади з боку синусових пазух; абдомінальний біль, нудота, діарея, диспепсія; м'язові судороги, біль у спині, біль у ногах, млявість; астенія, втрата свідомості; запаморочення; зменшення зір, печіння/поколювання в очах, кон'юнктивіт; зниження зорової активності; вертиго, дзвін у вухах; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерталія, стенокардія, АУ-блокада II ступеня, інсульт, інфаркт міокарда, часте серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночка), васкуліт, алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервооніння, фоточутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення; ноктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів; зниження лібідо, імпотенція; відсуття смаку, тривалий розлад, набігний розлад, сплутаність свідомості, депресія, аномальні сонливість, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті, фантасматичний дискомфорт, фарингіт, парингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів; затримка зубний біль, суїцид у роті, мейозизм, гострий блювотний, анорексія; біль у руках, набряк судилів, біль у колінах, біль у скелетно-м'язовому апараті, біль у плечах, тугоухість, артралгія, артрит, кокалія, фібриліяція, слабкість м'язів; набряк обличчя, гарячка; гіперкаліємія, незначне зниження гематокриту та гемоглобіну; незначне зниження рівня сечовини та креатиніну в сироватці; рідко – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Лозартан є синтетичним пероральним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT1). Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є основним активним гормоном ренін-ангіотензивної системи та важливим детермінантом патології артеріальної гіпертензії. Лозартан селективно блокує рецептори ангіотензину II (тип AT1). In vitro та in vivo лозартан та його фармакологічно активні метаболіти карбоксилат Е-3174 блокують всі фізіологічно відомі дії ангіотензину II, незалежно від механізму його синтезу. В комбінації з дідролортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату.

PLP. Лоріста Н100 N/A/UA/12084/01/01 від 30.05.2012 №403; Лоріста № UA/5516/01/01; UA/5516/01/02; UA/5516/01/03; UA/5516/01/04 від 25.01.2012 №47

1. In Central, Eastern and South –Eastern Europe(ref: IMS, IMS MV, Intelix, Medcube, Pharmazoom, Pharmexpert, Pharmstandart 1-6 2014).
2. Глезер М.Г., Сайгітєв Р.Т. Моніторинг ефективності та безпеки лозартану та його комбінації з дідролортіазидом у хворих на артеріальну гіпертензію: результати дослідження РЕЗУЛЬТАТ/Кардіополіс 2012; 10: 9-14

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127, п/с 42

Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; веб-сайт: www.krka.ua, ен. пошта: info.ua@krka.biz



СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

Головний редактор

Л.Г. Воронков

Редакційна рада

К.М. Амосова (Київ)

Є.С. Атрощенко (Мінськ, Білорусь)

А.Е. Багрій (Донецьк)

В.А. Візир (Запоріжжя)

Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ)

В.І. Денисюк (Вінниця)

О.І. Дядик (Донецьк)

О.Й. Жарінов (Київ)

В.М. Жебель (Вінниця)

В.М. Коваленко (Київ)

О.В. Коркушко (Київ)

В.Ю. Марєєв (Москва, Росія)

О.М. Пархоменко (Київ)

Б.О. Сидоренко (Москва, Росія)

Б.М. Тодуров (Київ)

В.Й. Целуйко (Харків)

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець

ТОВ «Медпроект «Здоров'я України»
Свідцтво про реєстрацію серія KB
№ 15649-4121P від 03.09.2009 року

Генеральний директор

Ігор Іванченко

Адреса редакції

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

Шеф-редактор

Ігор Кравченко

Адреса видавництва

ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим», м. Київ-35,
вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 22.12.2015 р.
Замовлення №
Наклад 5000 примірників

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*Л.Г. Воронков***5****ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ**

Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності
(огляд літератури та власні дані)

*М.Р. Льницька***6****АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ**

Клиническая эффективность эплеренона у пациентов
с систолической сердечной недостаточностью и умеренными
симптомами при назначении вскоре после выписки:
анализ исследования EMPHASIS-HF

*Nicolas Girerd, Tim Collier, Stuart Pocock et al.***11**

Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у детей

*А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.С. Сенаторова***16**

Благоприятные эффекты продолжительной внутривенной терапии
карбоксимальтозой железа у пациентов с симптомной сердечной
недостаточностью и дефицитом железа

*P. Ponikowski, D.J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet et al.***33****КЛІНІЧНИЙ СЕМІНАР**

Эффективность и безопасность ивабрадина
в особых клинических ситуациях

47**НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ****50****ПОДІЇ**

Новини Конгресу із серцевої недостатності Європейського товариства
кардіологів (HFA-ESC)

*G. Filappatos, M. Bohm, Karl Swedberg et al.***53****ОГЛЯД**

Печінкова дисфункція у хворих із серцевою недостатністю

*О.Ю. Нестеренко***60****КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН

*Н.А. Ткач***71****РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Рекомендації 2015 Європейського товариства кардіологів (ESC)
щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та попередження
раптової серцевої смерті (Переклад пунктів 6 та 7 рекомендацій)

77**КАЛЕНДАР ПОДІЙ****99**



Вельмишановні колеги!

От і позаду ще один рік нашого життя — передусім професійного, у якому, як зазвичай, були і здобутки, і розчарування. До останніх, без сумніву, можна віднести незадовільне економічне забезпечення медичної галузі — як практичної медицини, так і медичної науки, — що є неприйнятним і з соціально-гуманітарної точки зору, і з позицій перспектив збереження статусу нашої нації як цивілізованої європейської. Унаслідок ситуації, що склалася, чимало наших пацієнтів не в змозі скористатися ані певними сучасними високоефективними фармакологічними засобами, ані високотехнологічними медико-інженерними пристроями, здатними зберігати життя пацієнта впродовж тривалого часу (при ХСН — кардіоресинхронізуючі пристрої, імплантовані кардіовертери-дефібрилятори, прилади допомоги лівому шлуночку). Така доволі драматична ситуація ускладнюється відсутністю в нашій країні страхової медицини, попри перманентне декларування необхідності її впровадження медичними посадовцями впродовж останніх 20 років. Водночас не може не тішити факт формування у нашій країні фахової «співдружності» висококваліфікованих кардіологів, здатних до постійного професійного удосконалення. Не може не тішити і значна частка серед них молодих людей — практичних лікарів та науковців — тих, що щиро сподіваються на покращення ситуації у вітчизняній медицині і пов'язують з нею свою подальшу діяльність.

Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності та її друковане видання — журнал «Серцева недостатність» — і надалі докладатимуть усіх зусиль для інформування практичних лікарів та медичних науковців щодо найважливіших новин у відповідній сфері і створювати умови для їх професійного зростання, у тому числі шляхом обміну науковою інформацією. У наступному році ми плануємо здійснити подальший поступ у розвитку нашого журналу, зокрема запровадити видання його спеціальних випусків, кожен з яких маємо намір присвятити певній, найбільш наразі актуальній клінічній проблемі. Маємо надію видати альманах з найбільш цікавими публікаціями, що вийшли в нашому журналі починаючи з 2009 року — моменту його заснування.

Користуючись нагодою, як і звичайно, запрошую вас на VI Національну конференцію фахівців з СН, що відбудеться в Києві 21-22 квітня наступного року — трансформовану за своїм форматом, спрямовану саме на практичні аспекти надання медичної допомоги таким хворим.

Із надією на вирішення існуючих проблем у Новому 2016 році та щирими побажаннями міцного здоров'я, мирного неба, добробуту, професійних успіхів —

**Леонід Воронков, головний редактор
журналу «Серцева недостатність»,
Президент Української Асоціації
фахівців із серцевої недостатності**

Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані)

М.Р. Ільницька

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

Серцева недостатність (СН) — це прогресуючий клінічний синдром, який характеризується венозним застоєм, нейрогормональною дисрегуляцією і системною запальною відповіддю в умовах насосної дисфункції серця [3, 35, 59]. Ці зміни асоційовані з порушенням обміну речовин в інших органах, зокрема жировій тканині, скелетних м'язах та ендокринній системі. Одним із наслідків вказаних розладів є інсулінорезистентність (ІР). Незважаючи на потенційне патогенетичне значення цього феномена при хронічній СН (ХСН), на сьогодні його клінічна роль при зазначеному синдромі є недостатньо вивченою [19, 34].

Інсулінорезистентність — це порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням засвоєнням глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до розвитку хронічної компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ) [10]. Основою ІР є зниження чутливості м'язової, жирової та печінкової тканин до інсуліну.

М'язова ІР характеризується зниженням надходження глюкози з крові у кардіоміоцити та клітини скелетної мускулатури [17, 51]. У разі недостатності глюкози в міокарді відбувається заміна субстрату обміну речовин для підвищення енергоефективності. Компенсаторна ГІ, яка спрямована на уникнення зазначеної адаптативної реакції, може, навпаки, зумовлювати подальше ушкодження міокарда шляхом посилення ліпотоксичності, активації запалення, оксидантного стресу та фіброзоутворення [50]. Так, в експериментальних моделях було виявлено існування інсулінорезистентної кардіоміопатії, яка характеризується неефективним енергетичним обміном [62]. Крім того, під впливом ГІ в осіб з ІР посилюється симпатична

активація, стимулюється гіпертрофія міокарда, спостерігається затримка натрію і води, підвищується жорсткість судин [10, 11]. Погіршення периферичного кровообігу при СН призводить до функціональної неспроможності скелетних м'язів. Поступове зменшення кількості капілярів у скелетній мускулатурі зумовлює зниження засвоєння глюкози м'язами, а це — додатковий фактор формування системної ІР [17, 51].

Проявом ІР жирової тканини є розвиток резистентності до антиліполітичної дії інсуліну (блокування ліпази в адипоцитах і попередження гідролізу тригліцеридів), у результаті чого накопичуються вільні жирні кислоти (ВЖК) і гліцерин. Останні беруть участь в утворенні ліпопротеїдів дуже низької щільності. Синтез лептину в адипоцитах стимулюється інсуліном, дещо меншою мірою — катехоламінами. Лептин підвищує чутливість клітин печінки та м'язової тканини до дії інсуліну [52, 61]. Існують дані про те, що надлишок лептину сприяє розвитку ІР інсулінозалежних тканин [16]. На підставі результатів багатьох досліджень встановлено основні закономірності порушень обміну лептину й адипонектину при ожирінні та метаболічному синдромі (МС) [36, 46, 52]. Утім, опубліковано лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню стану адипокінів у пацієнтів із ХСН [22, 56].

ІР печінкової тканини характеризується зниженням синтезу глікогену й активацією глікогенолізу, внаслідок чого збільшується надходження глюкози в плазму крові, яке зумовлює тривалу компенсаторну ГІ [14, 15].

Серед хворих із ХСН поширеність феномена ІР, яку оцінювали за індексом НОМА [13], коливається в різних дослідженнях від 30 до 49% [26, 47, 59].

Як критерій ІР у зазначених дослідженнях використовували значення індексу НОМА $>2,5$; $\geq 2,7$; $\geq 2,77$ і ≥ 3 [60, 26, 47]. Серед обстежених нами 107 пацієнтів із ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA (Нью-Йоркська асоціація серця) з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $\leq 40\%$ на фоні ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії ІР виявлялася у 45 хворих (42%). Медіана (Ме) за індексом НОМА у пацієнтів з ІР становила 3,58 (2,96; 5,74) на противагу 1,85 (0,95; 2,31) у хворих без ІР ($p < 0,001$). У близько 1/3 пацієнтів (33 із 107) значення індексу НОМА становило $\geq 3,0$.

Нами було проаналізовано клініко-демографічні дані та результати рутинного інструментального обстеження (електрокардіографія, ехокардіографія) хворих із ХСН залежно від наявності ІР. За статевим розподілом, етіологічним фактором ХСН, кількістю пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда, постійною/персистуючою формами фібриляції передсердь, розподілом на ФК за NYHA групи пацієнтів істотно не відрізнялися (для всіх порівнянь $p > 0,05$). Не виявлено й відмінностей за середнім віком, антропометричними показниками (індекс маси тіла, окружність талії та біцепса), частотою серцевих скорочень, рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також розрахунковими величинами швидкості клубочкової фільтрації (для всіх порівнянь $p > 0,05$).

До найбільш обговорюваних у науковій літературі механізмів розвитку ІР при ХСН належать порушення механізмів регуляції кровообігу в скелетних м'язах [9, 48], зміни з боку гормонів жирової тканини [1, 53], системне запалення [12, 35] й оксидантний стрес [21, 42]. Як фундаментальний потенційний фактор виникнення ІР розглядають ендотеліальну дисфункцію (ЕД), яка зумовлює погіршення перфузії скелетних м'язів на фоні знижених можливостей регуляції периферичного кровообігу [31]. Припускають, що перманентна периферична вазоконстрикція при ХСН призводить до розвитку «метаболічного хибного кола», яке може спричинити більш тяжкий перебіг ХСН внаслідок порушення метаболізму та резистентності периферичних тканин до інсуліну [53]. Одним із механізмів регуляції периферичного кровообігу є ендотелій-опосередкована вазодилатація [18, 31], патогенетична роль якої, як і порушень периферичного кровотоку, при ХСН є доведеною [8, 37].

Достовірних відмінностей між показниками магістрального периферичного кровообігу у спокій в групах з ІР та без ІР нами не виявлено [5]. Утім, функціональний тест, який характеризує

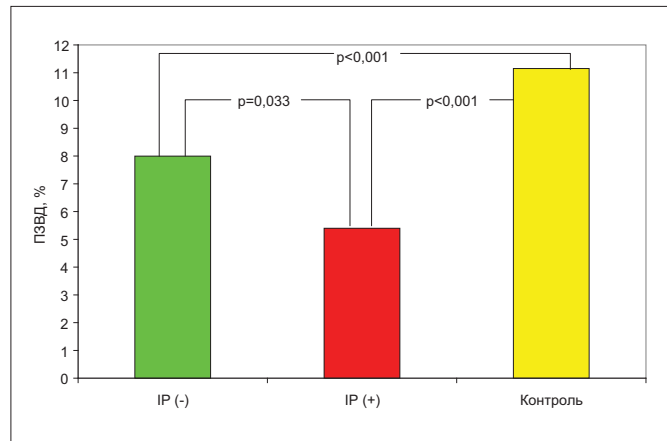


Рис. 1. ПЗВД ПА у досліджуваних групах пацієнтів із ХСН і СДЛШ

вазодилаторну здатність ендотелію (проба з реактивною гіперемією), дав змогу виявити значне зниження потікзалежної вазодилаторної відповіді (ПЗВД) плечової артерії (ПА) в «інсулінорезистентних» хворих (рис. 1). На відповідний зв'язок між зниженням ПЗВД та наявністю у наших пацієнтів ІР не впливали інші фактори (повідні клінічні характеристики, гемодинамічні та структурні особливості ЛШ, характер лікування), оскільки за відповідним спектром характеристик групи з ІР і без ІР виявилися співставними.

Ендотеліальна дисфункція спричиняє порушення механізму дії інсуліну шляхом зміни транскапілярного проходження інсуліну до тканин-мішеней. Зниження кровообігу в мікроциркуляторному руслі метаболічно активних тканин і збіднення мережі капілярів зумовлюють порушення стимульованого інсуліном метаболізму глюкози і ліпідів [25].

На сьогодні існують відомості про залежність між рівнем альдостерону та чутливістю тканин до інсуліну, яка асоціюється з підвищеною нейрогормональною активністю, погіршенням ендотеліальної функції, зниженим кровопостачанням скелетних м'язів [26, 59]. Останнє може зумовлювати подальше обмеження фізичної активності внаслідок погіршення функції скелетних м'язів і, можливо, сприяти прогресуванню ХСН [8, 28].

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ІР є системне запалення. Разом із накопиченням надлишку ВЖК і проміжних продуктів їх метаболізму в інсулінзалежних клітинах (скелетних м'язах, кардіоміоцитах, гепатоцитах, адипоцитах) спостерігається паралельне зростання рівня цитокінів [30, 44]. Прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6), які при ХСН утворюються і циркулюють у крові в підвищених концентраціях, можуть істотно впливати на формування ІР у таких хворих [24, 62].

Встановлено зв'язок між маркерами запалення та резистентністю до інсуліну. Зокрема, J. Chen, R.P. Wildman, L.L. Hamm, P. Muntner та співавт. провели дослідження, в якому взяли участь 5959 практично здорових осіб. Рівні феритину, сечової кислоти, кількість лейкоцитів, фібриногену і С-реактивного білка були значно більшими у пацієнтів з вищим індексом НОМА [24]. Згідно з отриманими нами даними [4] рівень циркулюючого TNF- α у хворих із ХСН та супутньою ІР виявився значно вищим порівняно з групою пацієнтів без ІР ($p=0,041$).

TNF- α , катехоламіни й ангіотензин-II (АТ-II) є посередниками активації ліполізу та формування ІР [2, 45, 62]. Підвищена секреція лептину та/або знижена продукція адипонектину посилює акумуляцію макрофагів у жировій тканині та їх адгезію до ендотеліальних клітин [30, 57], зумовлюючи поглиблення ЕД в умовах зниженого периферичного кровообігу при ХСН.

При цьому високий рівень адипонектину (як наслідок адипонектинрезистентності) виступає предиктором смертності у хворих із ХСН [39, 44]. Це узгоджується з тим, що високий індекс маси тіла і, відповідно, низький рівень адипонектину асоціюються з вищою виживаністю у термінальній стадії СН [20, 27]. Також виявлено, що високий рівень адипонектину в плазмі крові асоціюється з нижчою функціональною активністю у пацієнтів із ХСН [23]. Утім, клінічні наслідки адипонектинрезистентності у хворих із ХСН поки що не з'ясовані.

Результати дослідження стану адипокінів продемонстрували, що у пацієнтів із ХСН та супутньою ІР реєстрували значно вищий рівень лептину в плазмі крові порівняно з хворими з ХСН без ІР ($p=0,044$). У якості підтвердження зв'язку між ІР і лептинотворюючою функцією жирової тканини при ХСН можна розглядати виявлену нами пряму кореляційну залежність ($\rho=0,294$; $p=0,002$) між індексом НОМА та рівнем лептину в сироватці крові у пацієнтів з ХСН [4].

Оксидантний стрес (ОС) посідає вагоме місце серед неспецифічних ланок патогенезу ХСН. ОС характеризується підвищенням рівня вільних радикалів, які ушкоджують кардіоміоцити й ендотелій, і зниженням активності клітинних антиоксидантних систем [21, 58].

Ми спостерігали істотно вищий рівень сечової кислоти в плазмі крові у пацієнтів з ХСН та ІР. Відомо, що рівень сечової кислоти в плазмі крові розглядається як маркер вираженості системного оксидантного стресу, оскільки біопродуктами реакції розпаду ксантину під дією ксантиноксидази є, з одного боку, сечова кислота, а з іншого —

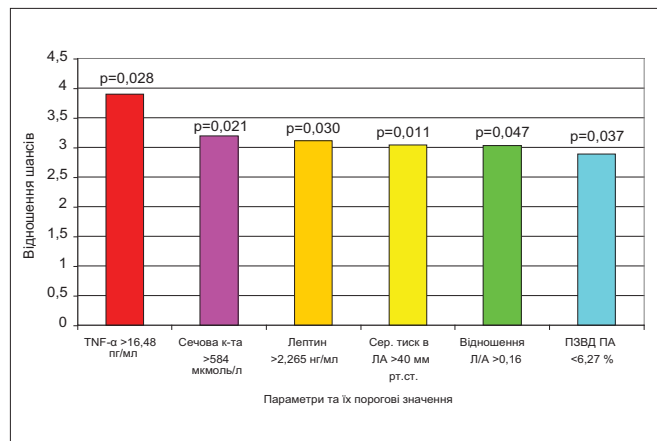


Рис. 2. Результати кластерного аналізу незалежних змінних, які впливають на розвиток ІР у хворих із хронічною систолічною СН

супероксидний аніон [54]. Зважаючи на зв'язок між системним оксидантним стресом та імунозапальною відповіддю [42], зазначений факт узгоджується із підвищенням рівня циркулюючого імунозапального фактора TNF- α в обстежених нами хворих з ХСН.

У доступній літературі ми не знайшли досліджень, присвячених визначенню предикторів розвитку ІР при ХСН. На основі кластерного аналізу нами було визначено, що інформативними предикторами ІР (рис. 2) у пацієнтів з ХСН і систолічною дисфункцією (СД) ЛШ за даними лабораторно-інструментальних досліджень виявилися рівні циркулюючого TNF- α (відношення шансів [ВШ] 3,900; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,257-12,102), сечової кислоти (ВШ 3,200; 95% ДІ 1,276-8,027), лептину (ВШ 3,117; 95% ДІ 1,196-8,126), відношення лептин/адипонектин (ВШ 3,030; 95% ДІ 1,106-8,30), середній тиск у легеневій артерії — ЛА (ВШ 3,048; 95% ДІ 1,360-6,831), ПЗВД ПА (ВШ 2,884; 95% ДІ 1,160-7,171) [6].

Підвищений рівень TNF- α у наших пацієнтів із ХСН та ІР узгоджується з даними клінічних й експериментальних досліджень, у яких описано зв'язок активності гормонів жирової тканини з підвищенням експресії TNF- α у хворих з ожирінням [32, 33, 49]. Введення екзогенного TNF- α тваринам може індукувати резистентність до інсуліну, тоді як його нейтралізація може підвищити чутливість до останнього [63]. Зазначені механізми впливу TNF- α здійснює через порушення регуляції генів, які відповідають за біологічну дію інсуліну, підвищення рівня вільних жирних кислот через стимуляцію ліполізу, інгібуючий вплив на рецептори, які активують проліферацію пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors — PPAR) [55, 62].

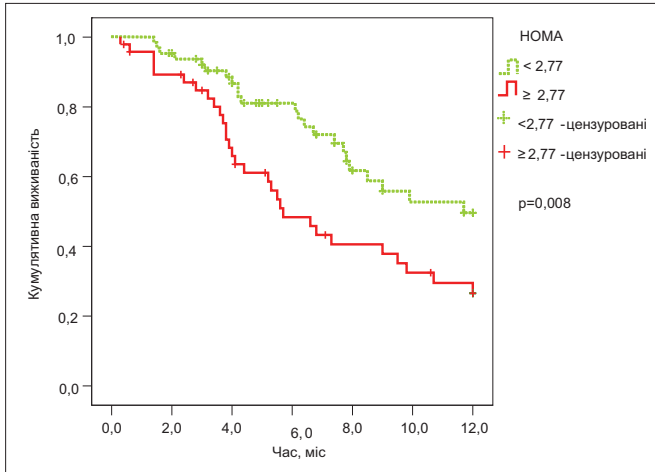


Рис. 3. Криві настання комбінованої критичної точки у пацієнтів з ХСН і СДЛШ залежно від наявності ІР

Описаний раніше зв'язок ЕД із погіршенням периферичного кровообігу [18, 37] може бути справедливим і для наших пацієнтів, оскільки хворі із приростом діаметра плечової артерії у фазі реактивної гіперемії $< 6,27\%$ мають майже в 3 рази вищі шанси на виникнення ІР (рис. 2).

Як обґрунтування зв'язку розвитку ІР із підвищенням рівня середнього тиску в ЛА можна розглядати погіршення ендотеліальної функції у хворих з ІР. Відомо, що ЕД асоціюється із посиленням констрикторної активності дрібних і середніх гілок системи ЛА [29].

У результаті дослідження довготермінового клінічного прогнозу пацієнтів із систолічною ХСН нами було встановлено, що медіана досягнення комбінованої критичної точки (госпіталізація або смерть внаслідок серцево-судинних причин) у групі хворих з ІР становила 5,5 міс, а в групі пацієнтів без ІР — 11,7 міс. Відмінність між групами за лог-ранговим тестом достовірна — $p=0,003$ (рис. 3).

Шанси на досягнення критичної клінічної події зростають удвічі у хворих з ІР (ВШ 2,257; 95% ДІ 1,309–3,889) порівняно з пацієнтами без зазначеного феномена.

Ці дані збігаються з результатами поодиноких досліджень, у яких хворі з ХСН та ІР мали несприятливий прогноз щодо виживаності ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами без ІР [7].

Специфічні підходи до корекції ІР при ХСН на сьогодні відсутні. Становлять інтерес результати пілотного дослідження щодо впливу метформіну на ІР і фізичну активність у хворих із ХСН [64]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 62 пацієнти з ІР і ХСН без цукрового діабету (ЦД). Середній вік становив $65,2 \pm 8,0$ років; 90% обстежених — чоловіки;

ФВ ЛШ — $32,6 \pm 8,3\%$; розподіл на ФК за NYHA I, II, III, IV — 11, 45, 6 і 0 пацієнтів відповідно. Учасників рандомізували на прийом протягом 4 міс метформіну ($n=39$, добова доза 2 г) або плацебо ($n=23$). ІР визначалась за критерієм індексу резистентності до інсуліну (натще) НОМА $\geq 2,7$. Тolerантність до фізичних навантажень за даними кардіопульмонального навантажувального тесту і НОМА оцінювались одразу та через 4 міс спостереження. Порівняно з плацебо, на тлі терапії метформіном знизився індекс НОМА (з $5,8 \pm 3,8$ до $4,0 \pm 2,5$; $p<0,001$), і це поєднувалось зі зниженням маси тіла на 1,9 кг ($p<0,001$). Первинна кінцева точка дослідження — пік споживання кисню (VO_2), не відрізнялася між групами. Проте застосування метформіну асоціювалось із покращенням вторинної кінцевої точки — зниженням відношення хвилинної вентиляції до продукції вуглекислого газу (VE/VCO_2 slope) з $32,9 \pm 15,9$ до $28,1 \pm 8,8$ ($p=0,034$). У групі, якій терапія проводилась метформіном, НОМА був достовірно пов'язаний зі зменшенням VE/VCO_2 slope ($R=0,41$; $p=0,036$). Отже, у хворих з ХСН та ІР лікування метформіном сприяло зменшенню ІР і VE/VCO_2 slope та значному зниженню маси тіла, але без покращення пікового споживання кисню, тобто первинної кінцевої точки дослідження. Обмеженням цього дослідження є невелика кількість пацієнтів і необхідність оцінки впливу фізичних навантажень за наявності ІР у хворих з ХСН із застосуванням метформіну і без використання зазначеного препарату. Очевидно, що дослідження в цьому напрямі доцільно продовжувати.

Клінічно важливим залишається питання щодо реального впливу лікарських засобів, які використовуються у стандартній схемі лікування пацієнтів із ХСН, на чутливість до інсуліну у таких хворих. Основою дискусії є доцільність надання переваги β -адреноблокаторам (БАБ) з вазодилатуючою дією у пацієнтів з ХСН та ІР.

Опубліковано дані про те, що БАБ III покоління (такі як карведилол, небіволол), зменшуючи периферичний опір судин і посилюючи периферичний кровообіг, потенційно покращують доставку інсуліну до тканин і поглинання глюкози тканинами [38, 40, 41, 43]. У нашому дослідженні не виявлено достовірних відмінностей між часткою хворих з ХСН у групах з ІР та без ІР, які застосовували карведилол або бісопролол ($p=0,158$). Порівняльний аналіз величини індексу НОМА у пацієнтів, яких лікували карведилолом, і хворих, яким терапія проводилась бісопрололом, не виявив достовірних відмінностей між зазначеними групами пацієнтів ($p=0,633$). Можливо, цей факт

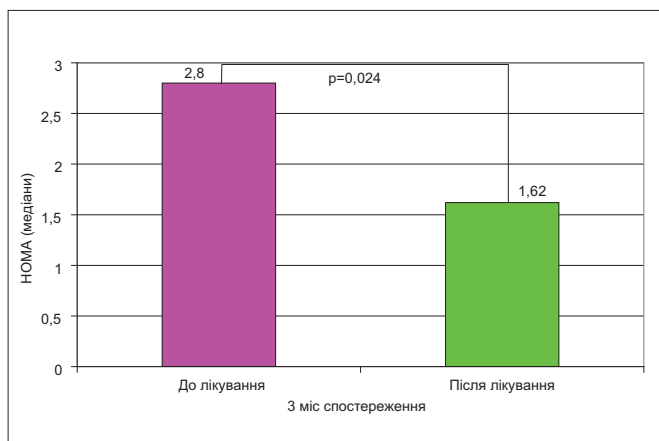


Рис. 4. Величина індексу НОМА на початку та наприкінці 3-місячного контрольованого амбулаторного лікування пацієнтів з ХСН і СДЛШ (n=23)

асоціюється з обмеженістю досліджуваної вибірки (84 хворих з ішемічною кардіоміопатією і 23 — з дилатаційною кардіоміопатією). Водночас отримані дані свідчать, що поступове покращення функціональної активності у пацієнтів із ХСН призводить до зменшення індексу НОМА або до його нормалізації [6]. За даними проспективного 3-місячного спостереження 23 хворих із клінічно

контрольованим «титруванням вгору» нейрогуморальних антагоністів (у тому числі БАБ до максимальних доз), виявлено достовірне зниження індексу НОМА (рис. 4) і збільшення частки пацієнтів з його нормальними значеннями: з 12 вихідних «інсулінорезистентних» хворих через 3 міс контрольованого лікування нормалізація індексу НОМА спостерігалася у 8 випадках ($p=0,008$). При цьому тип БАБ, який застосовувався, не мав значення.

Отже, ефективне стандартне лікування хворих з ХСН, згідно з нашими даними, сприяє зменшенню ІР.

Таким чином, ІР — об'єктивний феномен, який спостерігається майже у половини пацієнтів з ХСН без супутнього ЦД, має специфічні патофізіологічні риси та негативно впливає на клінічний прогноз. Контрольоване амбулаторне лікування хворих з ХСН, яке базується насамперед на «титруванні вгору» дози нейрогуморальних антагоністів, може бути передумовою до подолання ІР.

Список літератури знаходиться в редакції. ■

Клиническая эффективность эплеренона у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными симптомами при назначении вскоре после выписки: анализ исследования EMPHASIS-HF

*Nicolas Girerd, Tim Collier, Stuart Pocock et al.
European Heart Journal (2015) 36, 2310-2317*

Введение

Для пациентов с сердечной недостаточностью (СН) характерна высокая частота госпитализаций. Кроме того, на госпитализации по кардиоваскулярным причинам приходится более 80% от общего количества затрат на лечение данной группы больных [1, 2]. При выписке пациента из стационара после госпитализаций по кардиоваскулярным причинам частота госпитализаций и уровень смертности значительно повышены. Высокая частота кардиоваскулярных событий после госпитализации обусловлена не только повышением тяжести СН, но и другими причинами. Чтобы охарактеризовать это явление, более детально была сформулирована концепция «госпитализированной СН» [3, 4].

В настоящее время существуют достоверные данные в пользу эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) у пациентов с ХСН [5]. Добавление АМР к стандартной терапии снижает смертность и частоту госпитализаций при ХСН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), независимо от тяжести симптомов [6, 7]. К сожалению, при выписке АМР назначаются только 1/3 пациентов, нуждающихся в этих препаратах. Таким образом, уровень недостаточного назначения АМР даже выше такового ИАПФ, БРА и ББ [8], что может быть обусловлено небольшим количеством исследований, посвященных эффективности этих препаратов в зависимости

от времени их назначения, как в течение периода госпитализации, так и после выписки [9, 10].

Целью данного анализа было изучить эффекты эплеренона в зависимости от времени его назначения после выписки пациента в исследовании EMPHASIS-HF, в ходе которого эффективность добавления эплеренона к стандартной терапии сравнивалась с плацебо у пациентов с СН II функционального класса (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ <35%.

Методы

Отбор пациентов. В исследовании EMPHASIS-HF приняли участие пациенты с СН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <30%. Минимальный возраст участников составил 55 лет. Пациенты получали рекомендованную или максимально переносимую дозу ИАПФ/БРА и ББ (при отсутствии противопоказаний). Критериями включения были перенесенная госпитализация по кардиоваскулярным причинам в течение последних 6 мес либо уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) >250 пг/мл, а NT-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — >500 пг/мл и >750 пг/мл для мужчин и женщин соответственно. Пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м², которые нуждались в назначении калийсберегающего диуретика, а также больные с другой тяжелой коморбидностью исключались из исследования.

В данный ретроспективный анализ включили данные 2338 пациентов, госпитализированных по кардиоваскулярным причинам в течение 6 мес

от момента рандомизации. 399 больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF скорее на основании повышенных уровней BNP, чем предшествующих госпитализаций, были исключены из анализа.

Время начала терапии эплереноном. Поскольку в регистрационной карте пациентов фиксировалась только дата госпитализации по кардиоваскулярным причинам, а дата выписки не фиксировалась, первую использовали в качестве точки отсчета сроков начала терапии. Участников разделили на две группы относительно медианы времени начала терапии от момента госпитализации по кардиоваскулярным причинам (42 дня).

Конечные точки. Первичная конечная точка эффективности в исследовании EMPHASIS-HF была комбинированной и включала кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу СН. В качестве вторичных конечных точек рассматривались общая смертность и госпитализации по поводу СН.

Статистический анализ. В ходе исследования сравнивалась частота госпитализаций по поводу СН у пациентов, которым назначались эплеренон или плацебо в течение 42 дней или через 42 и более дней после госпитализации по причине кардиоваскулярного события.

Результаты

Сравнение исходных характеристик пациентов в группах <42 и 42+ дней

Половине пациентов из группы <42 дней эплеренон был назначен менее чем через 12 дней после госпитализации. Причиной большинства госпитализаций была СН (71,9% в группе <42 дней и 56,1% в группе 42+ дней). Частым явлением также были предшествующий острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (10,9% в группе <42 дней и 22,5% в группе 42+ дней), а также предшествующая госпитализация по кардиоваскулярным причинам, обусловленная аритмиями (7,9% в группе <42 дней и 9,0% в группе 42+ дней).

Исходные характеристики пациентов в группе <42 дней были сопоставимы с таковыми у больных в группе 42+ дней, включая такие показатели, как возраст (68,5 vs 68,8 года) и ФВ ЛЖ (26,4 vs 26,1%). У пациентов группы <42 дней наблюдалась умеренно повышенная вероятность рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (34,6 vs 30,6%) или предшествующей госпитализации по поводу СН (56,3 vs 50,8%).

Сравнение частоты событий в группах <42 и 42+ дней

В течение периода наблюдения в общей сложности у 354 (15,1%) пациентов наступила кардиоваскулярная смерть, у 56 (2,4%) — некардиоваскулярная

смерть, а у 415 (17,6%) произошла первая госпитализация по поводу СН. Общее количество госпитализаций по поводу СН (с учетом повторных госпитализаций) составило 722 случая.

Частота событий была ниже в группе 42+ дней, независимо от рассматриваемого события. Достижение первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу СН) наблюдалось у 277 пациентов (23,6%) в группе 42+ дней и у 332 пациентов (28,6%) в группе >42 дней, что составило 14,1 и 11,8 события на 100 пациенто-лет наблюдения (относительный риск 0,82; 95% доверительный интервал 0,70-0,97). В группе 42+ дней также отмечался более низкий риск первой (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-1,00), повторной госпитализации по поводу СН (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57-0,97) и общей смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,68-1,00) по сравнению с группой <42 дней.

Влияние эплеренона на исходы в группах <42 и 42+ дней

Независимо от рассматриваемого события кумулятивная частота событий в обеих группах у больных, получавших эплеренон, была ниже, чем таковая у пациентов, получавших плацебо. В группе <42 дней первичной конечной точки достигли 139 (24,4%) больных, получавших эплеренон, и 193 (32,5%) пациента, получавших плацебо, что составило 17,0 и 11,4 события на 100 пациенто-лет наблюдения (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,85). В группе 42+ дней первичной конечной точки достиг 121 (20,5%) больной, получавший эплеренон, и 156 (26,6%) пациентов, получавших плацебо, что составило 13,6 и 10,0 события на 100 пациенто-лет (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94).

Относительный эффект эплеренона на такие исходы, как госпитализация по поводу СН (ОР 0,64 vs 0,68 в группах <42 и 42+ дней соответственно; $p=0,44$), повторная госпитализация по поводу СН (ОР 0,63 vs 0,49 в группах <42 и 42+ дней соответственно; $p=0,13$) и общая смертность (ОР 0,80 vs 0,85 в группах <42 и 42+ дней соответственно; $p=0,40$), в обеих группах был сопоставимым. Абсолютное снижение частоты достижения первичной конечной точки при использовании эплеренона составило -5,61 (-8,67; -2,55) события на 100 пациенто-лет и -3,58 (-6,37; -0,79) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно. Абсолютное снижение частоты госпитализаций по поводу СН составило -4,43 (-6,96; -1,91) события на 100 пациенто-лет и -3,05 (-5,35; -0,74) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно. Что касается общей смертности, то снижение ее абсолютного уровня составило -1,95 (-4,22; 0,32) события на 100 пациенто-лет и -1,17

(-3,25; 0,90) события на 100 пациенто-лет в группах <42 и 42+ дней соответственно.

Безопасность эплеренона в группах <42 и 42+ дней

Частота неблагоприятных событий в обеих группах была низкой. В группе эплеренона отмечалась повышенная частота развития гиперкалиемии. Однако связи между частотой неблагоприятных событий и временем назначения эплеренона относительно госпитализации не было выявлено.

Дискуссия

Основные результаты ретроспективного анализа исследования EMPHASIS-HF свидетельствуют о том, что эплеренон повышает выживаемость и предотвращает повторные госпитализации у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами, если назначается вскоре после госпитализации по кардиоваскулярным причинам. Величина эффекта эплеренона в группах <42 и 42+ дней была сопоставима.

Среди пациентов с СН были проведены клинические исследования, которые подтверждают эффективность амбулаторного применения ИАПФ, БРА, ББ и АМР. Результаты этих исследований поддерживают раннее начало терапии СН. Так, назначение ББ после госпитализации по поводу острой СН до или при выписке пациента ассоциируется с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализаций [15]. Аналогичные результаты свидетельствуют о целесообразности назначения ИАПФ при выписке после госпитализации по поводу СН. Кроме того, согласно руководству Европейского общества кардиологов 2012 г. внутрибольничное начало терапии СН больше не связано с проблемами безопасности, за исключением необходимости осторожного назначения ББ [5]. В клинической практике также прибегают к повышению дозы ИАПФ/БРА и ББ в течение периода госпитализации по кардиоваскулярным причинам или вскоре после выписки [17, 18]. Данная концепция стала также ключевым аспектом программы GWTG-HF (Get with the Guidelines-Heart Failure) Американской кардиологической ассоциации [20].

Тем не менее методы лечения СН, основанные на данных доказательной медицины, применяются не систематически, а дозы препаратов не повышают в течение периода госпитализации [21]. Пациентам, госпитализированным по причине ухудшения симптомов СН, при выписке зачастую назначают терапию, аналогичную той, которая использовалась до госпитализации [22, 23]. Недостаточная интенсивность лечения может частично объясняться ухудшением функции почек, обусловленным

применением высоких доз петлевых диуретиков и БРА. Более того, через недели и даже месяцы после выписки пациенту с СН, как правило, не начинают новую терапию и не повышают дозу уже назначенных препаратов [24, 25].

Опасения врачей по поводу начала лечения АМР вскоре после выписки, вероятно, даже выше, чем в отношении ИАПФ/БРА и ББ, если судить по значительно более низкой частоте назначений АМР [8, 21, 25-27]. Так, данные большинства исследований свидетельствуют о том, что АМР назначаются только 1/3 подходящих пациентов [8, 21, 25, 27], в то время как частота назначений ИАПФ/БРА и ББ, как правило, превышает 70% [21, 25-27]. Изменение паттернов назначения препаратов в клинической практике требует времени. Результаты исследования EMPHASIS-HF были опубликованы в 2011 г., то есть значительно позже, чем результаты исследований, в фокусе внимания которых находились ИАПФ, БРА и ББ. Тем не менее, несмотря на публикацию данных исследований RALES с участием пациентов с тяжелой систолической СН (1999) и EPNESUS (2003), к концу 2000-х гг. сохранилась низкая частота назначений АМР.

Одним из основных объяснений несоответствия между рекомендациями и клинической практикой являются опасения по поводу безопасности препарата и риска развития гиперкалиемии. Так, после публикации результатов исследования RALES наблюдалось повышение частоты госпитализаций по причине гиперкалиемии [29]. Кроме того, в исследованиях АМР пациенты с повышенным риском развития гиперкалиемии и/или снижения функции почек зачастую представлены в недостаточном количестве [6, 7]. Однако результаты недавно опубликованного субанализа EMPHASIS-HF показали значительную эффективность эплеренона, в том числе среди пациентов с умеренной дисфункцией почек в возрасте старше 75 лет, которые составили 25% от общего количества участников [30]. Эплеренон также эффективен и безопасен при условии надлежащего мониторинга у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ и умеренными симптомами. Кроме того, результаты настоящего анализа свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных событий не зависела от времени назначения препарата. Так, риск развития гиперкалиемии не отличался в обеих группах.

Таким образом, данный анализ подтверждает безопасность раннего назначения эплеренона при госпитализации по кардиоваскулярным причинам, а также демонстрирует эффективность эплеренона у пациентов с высоким риском развития гиперкалиемии и/или снижения функции почек [30].

Результаты анализа позволяют рекомендовать назначение эплеренона пациентам, которые соответствуют популяции исследования EMPHASIS-HF, независимо от того, сколько времени прошло с момента предыдущей госпитализации. Раннее назначение эплеренона может быть целесообразным в связи с потенциальным снижением частоты неблагоприятных событий в течение периода после выписки пациента.

Клинические перспективы

У пациентов с СН, госпитализированных по кардиоваскулярным причинам, наблюдается значительное повышение частоты неблагоприятных событий. Эффективность доступных в настоящее время болезньюмодифицирующих препаратов, применяемых при СН, не изучена в исследованиях с надлежащим дизайном в течение или после госпитализации по причине кардиоваскулярного события. Несмотря на существование гипотезы, согласно которой АМР являются хорошими кандидатами для лечения острой СН [32, 33], эти препараты продолжают назначаться недостаточно часто в соответствующей популяции пациентов, что может быть обусловлено опасениями в отношении безопасности у больных с высоким риском развития гиперкалиемии и/или ухудшения функции почек. Результаты данного анализа подтверждают способность эплеренона снижать риск кардиоваскулярных событий в период после

выписки пациента. Продемонстрирована также безопасность назначения эплеренона вскоре после выписки. Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о целесообразности более широкого применения эплеренона вскоре после госпитализации по поводу кардиоваскулярного события у пациентов с систолической СН и умеренной симптоматикой, при отсутствии противопоказаний и обеспечении надлежащего мониторинга, аналогичного таковому в исследовании EMPHASIS-HF.

Выводы

Эплеренон является безопасным препаратом, который повышает выживаемость и предотвращает повторные госпитализации у пациентов с систолической СН и умеренными симптомами, если назначается вскоре после госпитализации по кардиоваскулярным причинам. Раннее назначение эплеренона после выписки при госпитализации по кардиоваскулярным причинам, включая госпитализации по поводу СН, рекомендовано для пациентов, которые соответствуют критериям включения в исследование EMPHASIS-HF.

Список литературы находится в редакции.

*Сокращенный перевод с англ.
Игоря Кравченко ■*

При сердечной
недостаточности
после ИМ
защита является
стандартом¹

ИНСПРА² ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ² при хронической сердечной недостаточности

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

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

Регистрационные свидетельства №. UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015г. Приказ МЗ Украины №748 от 12.11.2015.

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) 291-60-50.

Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у детей

А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.С. Сенаторова

Харьковский национальный медицинский университет

Медикаментозная терапия является одной из самых эффективных лечебных стратегий. Лекарственные средства, применяемые в педиатрической практике, как правило, назначаются эмпирически на основе данных, полученных у взрослых пациентов. Ранее считалось, что механизм действия препаратов аналогичен у детей и взрослых, а необходимую дозу рассчитывали, исходя из массы тела. Однако фармакологический ответ на прием лекарственных средств в зависимости от возраста может принципиально отличаться, поскольку растущий организм ребенка по сравнению со взрослыми имеет свои особенности в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., а изменения фармакокинетических и фармакодинамических процессов значительно влияют на чувствительность к препаратам, что может приводить к развитию нежелательных побочных реакций, характерных только для детской популяции. Кроме того, лекарственные средства способны оказывать специфическое воздействие на физическое и когнитивное развитие ребенка, иммунное и половое созревание.

Сердечная недостаточность (СН) — сложный патофизиологический синдром, который развивается у детей в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатий — КМП, миокардитов, врожденных пороков сердца — ВПС, метаболических нарушений), а также влияния медикаментозной терапии (например, применения антрациклинов) и др., ассоциирующийся с высоким уровнем заболеваемости и смертности, что является тяжелым бременем как для семьи, так и для общества в целом. Современная медикаментозная терапия в педиатрии базируется в основном на рекомендациях по лечению СН у взрослых пациентов, несмотря на отсутствие убедительных доказательств влияния на выживаемость детей. В данной статье рассмотрены

основные классы препаратов, применяющиеся для лечения хронической СН (ХСН) в педиатрической практике, клинические данные по целесообразности их использования, вопросы безопасности и мониторинга в процессе терапии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

ИАПФ относятся к препаратам первой линии для лечения больных с ХСН.

Изучение эффективности указанного класса лекарственных средств у новорожденных детей с СН вследствие перегрузки объемом началось в конце 1980-х годов после публикации результатов первых исследований, в которых были продемонстрированы убедительные доказательства преимуществ ИАПФ и блокаторов β -адренергических рецепторов у взрослых лиц с ХСН. В дальнейшем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с участием взрослых пациентов неоднократно было подтверждено, что ИАПФ в оптимальных дозировках улучшают клиническое течение и повышают выживаемость больных с ХСН; у детей преимущественно изучались показатели гемодинамики [1-7].

В ретроспективных исследованиях [8, 9] было отмечено благоприятное влияние ИАПФ на выживаемость детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ХСН, однако в других исследованиях [10, 11] преимуществ ИАПФ в отношении выживаемости в педиатрической популяции не выявлено. Результаты основных исследований по применению ИАПФ у детей с СН суммированы в таблице 1. Следует отметить, что ряд исследований проведены ретроспективно с использованием суррогатных маркеров оценки клинических исходов.

В обзоре К. Мотта [18] обобщены данные 4 небольших нерандомизированных клинических исследований, посвященных применению ИАПФ у 49 детей с врожденными пороками сердца (ВПС)

с шунтированием крови слева направо и СН. Эффекты ИАПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) у педиатрических пациентов были подобны таковым у взрослых больных. У большинства пациентов на фоне лечения и каптоприлом, и эналаприлом наблюдалось улучшение. Выявлено, что у педиатрических больных с СН ИАПФ снижают аортальное давление и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), почти не влияют на легочное сосудистое сопротивление и уменьшают давление в левом и правом предсердии; у детей со значительным ДМЖП и выраженной легочной гипертензией ИАПФ облегчают антеградный кровоток из ЛЖ и тем самым уменьшают сброс через ДМЖП; у детей с ДЛЖ, митральной и аортальной регургитацией на фоне применения ИАПФ отмечено небольшое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, фракции укорочения ЛЖ и системного кровотока. Причем указанные положительные эффекты, как правило, сохраняются при длительном наблюдении.

Кроме того, на фоне лечения ИАПФ зарегистрированы случаи ухудшения функции почек и артериальной гипотензии, особенно у недоношенных младенцев. Указанные побочные эффекты обычно выявляются в первые 5 дней от начала терапии

ИАПФ или после повышения дозы препарата; в большинстве случаев улучшение наблюдалось после снижения дозы или отмены ИАПФ. Тем не менее в небольшом количестве случаев может развиваться почечная недостаточность и наступить летальный исход. Однако следует отметить, что большинство пациентов до участия в исследовании имели существенные нарушения гемодинамики, поэтому степень влияния ИАПФ на развитие указанных неблагоприятных исходов остается неясной. Среди других побочных эффектов зарегистрирован один случай нейтропении и кашля, разрешившихся после отмены лекарственного средства [15].

Для предупреждения выраженной артериальной гипотензии лечение ИАПФ начинают со стартовой дозы с последующим постепенным повышением до целевой [18]. Каптоприл назначается перорально, обычно каждые 8 ч, суточная доза для детей — 0,3–1,5 мг/кг; эналаприл — перорально, 1–2 раза в день, в суточной дозе 0,1–0,5 мг/кг. Эналаприлат вводят внутривенно 1–3 раза в день, по 0,01–0,05 мг/кг на одну инфузию.

В соответствии с результатами клинических исследований, посвященных применению ИАПФ при СН у детей, К. Момта обобщил показания к назначению этого класса препаратов [18]:

Таблица 1. Данные исследований по применению ИАПФ при ХСН у детей [12]

Популяция, получавшая ИАПФ	Препарат	Результаты и комментарии
27 пациентов с ДКМП [13]	Каптоприл (0,9–3,9 мг/кг/сут)	Существенное улучшение показателей выживаемости в течение 2 лет, тенденция сохранялась и в дальнейшем
18 больных с ДЛЖ после терапии доксорубицином [14]	Эналаприл (средняя доза – 18 мг/сут)	Улучшение функции ЛЖ в первые 6 лет; ухудшение – через 6–10 лет
12 пациентов с ДКМП [9]	Каптоприл	Улучшение показателей гемодинамики
63 больных с ДЛЖ (врожденная и приобретенная) [15]	Эналаприл (средняя доза – 0,3 мг/кг/сут)	У 58% пациентов – улучшение, у 30% – улучшение не отмечено и у 12% – выявлены побочные эффекты; 3 больных умерли (причина: сердечная/почечная недостаточность)
8 пациентов с КМП и ХСН [16]	Эналаприл (0,5 мг/кг/сут)	Долговременное клиническое улучшение через 1 год, уменьшение размеров сердца
6 больных с ДМЖП и ХСН [7]	Эналаприл (0,16–0,43 мг/кг/сут)	Клиническое улучшение у всех пациентов, включая прибавку в весе и улучшение аппетита
8 пациентов с ДМЖП и ХСН [7]	Внутривенный эналаприлат (0,16 мг/кг/сут)	Клиническое улучшение и хорошая переносимость у всех пациентов
20 больных с шунтированием крови слева направо и ХСН [6]	Каптоприл (0,9–2,5 мг/кг/сут)	Клиническое улучшение у большинства пациентов (ускорение прибавки в весе и снижение частоты дыхания); у 4 развилась почечная недостаточность или артериальная гипотензия
20 пациентов с аортальной регургитацией [6]	Каптоприл (1–1,5 мг/кг/сут)	Реверсирование дилатации и гипертрофии ЛЖ
13 больных с ДКМП и после оперативного лечения [17]	Цилазаприл (0,04 мг/кг/сут)	Отмечено уменьшение постнагрузки и размеров увеличенного ЛЖ

Примечание: ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки.

1) ИАПФ следует включать в комплексную терапию при дисфункции миокарда;

2) лечение ИАПФ эффективно при легкой и умеренной степени клапанной недостаточности;

3) ИАПФ необходимо назначать при выраженном шунтировании крови слева направо, если показанное хирургическое лечение откладывается.

Наиболее изученными ИАПФ в терапии СН у детей являются «классические» каптоприл и эналаприл, которым следует отдавать предпочтение в лечении ХСН в педиатрической популяции (табл. 2) [1].

Имеются данные, подтверждающие эффективность рамиприла и лизиноприла у детей с артериальной гипертензией (АГ), однако использование указанных препаратов при СН в педиатрической практике недостаточно изучено, кроме того, не опубликованы результаты исследований, посвященных применению периндоприла у детей. Несмотря на широкое использование ИАПФ, не было получено данных о влиянии указанного класса лекарственных средств на выживаемость детей с симптоматической ХСН [19]. В РКИ [20], в котором изучали 57 случаев мышечной дистрофии Дюшенна, установлено, что дополнительное назначение

периндоприла замедляет прогрессию ремоделирования ЛЖ в сравнении с группой плацебо. Однако в другом исследовании [21], включившем детей с КМП, вызванной антрациклинами, выявленные благоприятные эффекты эналаприла были незначительными (табл. 3).

Практические рекомендации [19]

При тяжелой СН терапию ИАПФ необходимо начинать после стабилизации симптомов СН путем назначения диуретиков и после отмены препаратов, обеспечивающих инотропную поддержку. Дозу лекарственного средства повышают через 3-10 дней в условиях специализированного стационара и более постепенно в амбулаторных условиях. У большинства детей препаратом первой линии является каптоприл, а в старшем возрасте — эналаприл (табл. 4). Каптоприл используется в форме таблеток, которые растворяются в точном объеме воды для получения дозируемой суспензии. В более старшем возрасте при стабильной гемодинамике может рассматриваться вопрос о применении ИАПФ длительного действия, в частности рамиприла или периндоприла, что позволяет повысить приверженность к лечению.

Таблица 2. Средние дозы ИАПФ для детей с ХСН [1]

Препарат	Группы	Начальная доза	Терапевтическая доза
Каптоприл	Дети	0,1 мг/кг/сут в 3 приема	1 мг/кг/сут в 3 приема
	Подростки	0,1 мг/кг/сут в 3 приема	1 мг/кг/сут в 3 приема
Эналаприл	Подростки (≥14 лет)	1,25 мг/сут в 2 приема	10-20 мг/сут в 2 приема

Таблица 3. Основные позиции по применению ИАПФ для лечения ХСН у детей [22]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХСН с систолической ДЛЖ (со сниженной ФВ ЛЖ)		
ИАПФ следует назначать всем больным с симптоматической ДЛЖ (стадия С СН) при отсутствии противопоказаний. Лечение ИАПФ начинают с минимальной дозы с последующим постепенным ее увеличением до максимальной переносимой безопасной дозы	I	B
ИАПФ рекомендованы всем пациентам с бессимптомной ДЛЖ (стадия В СН) при отсутствии противопоказаний	IIa	B
Терапию ИАПФ следует рассматривать у больных с мышечной дистрофией Дюшенна при отсутствии противопоказаний, однако остается неясным оптимальный возраст инициации лечения	IIa	B
Терапия ИАПФ не должна рутинно проводиться всем пациентам с ВПС с функционально единственным желудочком, но может рассматриваться в конкретных случаях, например при клапанной регургитации или желудочковой дисфункции	IIb	B
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (диастолическая СН)		
Рутинное применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не рекомендуется при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при отсутствии дополнительных показаний к их применению, в частности АГ	IIb	C
Ингибиторы РАС могут использоваться для контроля АГ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, однако в данном случае необходим тщательный контроль гемодинамики и функции почек, что обусловлено повышенным риском развития гипотензии и почечной недостаточности	IIb	C

При увеличении уровня креатинина на 50% и более от исходного значения необходима оценка водного баланса организма и пересмотр диуретической терапии, рекомендуется снижение дозы или отмена ИАПФ [15].

С особой осторожностью указанные лекарственные средства используют в первые 4 мес жизни, поскольку в этом возрасте чаще развивается почечная дисфункция [15], и, следовательно, повышают дозу при тщательном контроле. На фоне приема ИАПФ у пациентов отмечается незначительное снижение систолического артериального давления (САД). В ряде случаев уровень АД снижается больше, чем на 5-10% от исходных значений, в связи с чем необходим мониторинг динамики этого показателя в течение 2 ч после приема первой дозы препарата [4]. Выявлено, что большее снижение уровня АД наблюдается у пациентов с повышенным уровнем ренина и гипонатриемией [23, 24].

При лечении ИАПФ проводится мониторинг:

- клинического состояния, уровня АД во время титрования;
- функции почек: уровня креатинина и калия в сыворотке крови на протяжении 2 нед после начала терапии;
- нежелательных явлений (головокружение, симптомы гипотонии, кашель).

Побочные эффекты при приеме ИАПФ:

- кашель, связанный с блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой оболочке бронхов;

– азотемия (при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/ч);

– гиперкалиемия за счет калийсберегающего эффекта;

– артериальная гипотензия вследствие вазодилатации и быстрого воздействия ИАПФ на циркулирующие нейrogормоны;

– ангионевротический отек, нейтропения и тромбоцитопения (редко).

Абсолютные противопоказания к назначению ИАПФ: двусторонний стеноз почечных артерий и ангионевротический отек.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II [25]

Опубликованных данных по применению блокаторов рецепторов ангиотензина II у детей очень мало, и они в основном посвящены АГ в указанной популяции пациентов. Так, в одном клиническом исследовании [26] с участием детей с АГ изучены фармакокинетические свойства ирбесартана, в другом [27] представлена оценка эффективности применения лозартана при АГ в педиатрии. Однако данных, касающихся эффективности указанного класса препаратов при ХСН в педиатрической практике, опубликовано не было. Кроме того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов в связи с очевидными преимуществами блокады РААС (табл. 5) можно рассматривать в качестве препаратов выбора у детей с систолической ДЛЖ и непереносимостью ИАПФ аналогично их применению у взрослых пациентов (класс рекомендаций Па, уровень доказательств С) [22].

Таблица 4. Медикаментозная терапия при ХСН у детей [19]

Класс препаратов	Препарат	Дозирование	Комментарии
ИАПФ	Каптоприл	per os 0,6-4 мг/кг/сут в 3 приема	Препарат первой линии у детей до 5 лет Тестовая доза – 0,1 мг/кг, после приема – контроль уровня АД в течение 2 ч Начальная доза – 0,6 мг/кг/сут, делится на 3 приема Дозу титруют каждые 48 ч по 0,6 мг/кг/сут Целевая доза – 2,4-3,0 мг/кг/сут Контроль в динамике уровня креатинина и калия в сыворотке крови Коррекция дозы при почечной недостаточности
	Эналаприл	per os 0,1-0,5 мг/кг/сут в 2 приема (T1/2 – 7-8 ч)	Препарат первой линии у детей старше 5 лет
	Рамиприл	per os 2-6 мг/сут до 10 мг/сут	Более выраженное ингибирование тканевого АПФ, чем у эналаприла, продолжительное снижение давления наполнения и ОПСС. Применяется у детей старшего возраста
	Периндоприл	per os 2-4 мг/сут	Более выраженное ингибирование тканевого АПФ, чем у эналаприла Меньший риск гипотонии после приема первой дозы Используется у детей старшего возраста

Примечание: T1/2 – период полувыведения.

Таблица 5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при ХСН у детей* [19]

Препарат	Дозирование	Комментарии
Лозартан	per os 0,5-1,5 мг/кг/сут, максимальная доза – 100 мг/сут	Недостаточно данных в отношении применения у детей с ХСН. Рассматривается назначение при непереносимости ИАПФ

*Необходим систематический контроль уровня калия, мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Бета-адреноблокаторы

Лекарственные средства, блокирующие β -адренергические рецепторы, в настоящее время рекомендуются в качестве обязательной терапии у взрослых больных с ХСН и систолической ДЛЖ при отсутствии непереносимости и противопоказаний. Это объясняется тем, что β -адреноблокаторы уменьшают патофизиологическое воздействие постоянной активации симпатико-адреналовой системы, снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и улучшают диастолическое наполнение желудочков. Тем не менее эффективность данной терапии у детей, включая пациентов со структурно нормальным сердцем, до сих пор недостаточно изучена.

Если ИАПФ широко используются в клинической практике для лечения больных с ХСН, то вопрос применения β -адреноблокаторов в педиатрии остается дискуссионным, поскольку убедительные данные в пользу назначения β -адреноблокаторов отсутствуют. Имеются веские доказательства того, что указанные препараты снижают ЧСС и уровень АД, улучшают ФВ желудочков по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Однако отчетливой ассоциации применения β -адреноблокаторов с улучшением функционального статуса не отмечено [28].

Для лечения взрослых пациентов с ХСН рекомендуется использовать один из трех β -адреноблокаторов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях: бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения (SR/XL), карведилол (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Кроме того, Европейское общество кардиологов (ESC) [33] и Ассоциация кардиологов Украины [34] рекомендуют для лечения больных с ХСН применять небиволол (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Следует подчеркнуть, что использование атенолола и метопролола тартрата для лечения пациентов с ХСН противопоказано (уровень доказательств A) [35, 36].

В педиатрической практике при СН, как правило, применяются пропранолол и карведилол – неселективный (β_1 -, β_2 -) антагонист β -адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности, но с дополнительным свойством β_1 -блокады, опосредующей периферическую вазодилатацию. Карведилол – наиболее изученный β -адреноблокатор, который используется у детей с СН и наличием сопутствующих

заболеваний (табл. 6). Препарат снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную вазоконстрикторную активацию, обладает длительным гипотензивным и антиангинальным действием, замедляет пролиферацию гладкомышечных клеток, имеет антиоксидантные свойства, что обеспечивает его максимальный кардиопротекторный эффект [34].

В 2009 г. был опубликован систематический обзор Кокрановского сотрудничества [47], в котором были представлены результаты 3 рандомизированных контролируемых клинических исследований (n=203), посвященных оценке эффективности терапии β -адреноблокаторами при СН в педиатрической практике. В 2 небольших исследованиях, включавших 20 и 22 пациента соответственно, установлено улучшение клинического статуса больных с ХСН. В то же время в крупном исследовании с участием 161 пациента не отмечено преимуществ карведилола по сравнению с плацебо по влиянию на композитную точку – клинические исходы СН (в 56% случаев наблюдалось улучшение и в группе плацебо, и в экспериментальной группе, $p=0,74$). Однако в исследуемых популяциях выявлены существенные различия в схемах лечения (выбор β -адреноблокатора, дозировки препаратов, длительность терапии), возрастном диапазоне участников и состоянии больных (этиология и степень тяжести СН; разнородность исследуемой популяции). Кроме того, методы и оценка исходов значительно отличались и не были стандартизованы, что делало невозможным проведение сравнения полученных результатов. Таким образом, в настоящее время накоплено недостаточно данных, позволяющих рекомендовать или отказаться от применения β -адреноблокаторов у детей с ХСН. Необходимы дальнейшие исследования, в которых будет более четко определена популяция, стандартизованы методики оценки терапии и установлены рекомендации в отношении применения указанного класса препаратов для лечения ХСН у детей. Кроме того, следует определить схему дозирования β -адреноблокаторов с учетом фармакокинетических характеристик последних.

Условия использования β -адреноблокаторов при ХСН [1]:

– на фоне применения постоянных доз ранее назначенной терапии (ИАПФ + диуретики, возможно, + дигоксин);

Таблица 6. Результаты клинических исследований по оценке эффективности β-адреноблокаторов у детей с ХСН

Популяция, получавшая БАБ	Препарат	Основные результаты и комментарии
46 пациентов с КМП или ВПС [37]	Карведилол (средняя доза – 0,46 мг/кг)	Через 3 мес наблюдалось улучшение ФК ХСН по NYHA у 67% больных. В 54% случаев выявлены побочные эффекты: головокружение, артериальная гипотензия и головная боль, которые, как правило, не требовали отмены препарата. Неблагоприятные исходы (смерть, трансплантация и установка искусственного желудочка сердца) зарегистрированы у 30% пациентов. Улучшение сохранялось у 25 детей, продолжавших терапию в течение 12 мес
14 больных с ХСН, ожидающих трансплантации сердца [38]	Карведилол (0,2 мг/кг/сут)	В связи с улучшением ФВ ЛЖ и ФК по NYHA 9 пациентов были удалены из списка ожидающих трансплантации; 4 – умерли и 1 больному выполнена операция по пересадке сердца. Из 8 пациентов, получавших плацебо, 2 умерли, двоим проведена операция по трансплантации сердца; улучшения ФВ ЛЖ не отмечено
15 больных с ДКМП и ВПС [39]	Карведилол (0,7 мг/кг/сут)	Оценивалась эффективность лечения пациентов, не отвечавших на стандартную терапию, включавшую дигоксин, диуретики и ИАПФ. В указанном исследовании у всех больных была достигнута целевая доза, и через 6 мес наблюдения выявлено значительное улучшение ФК по Ross и ФВ
23 пациента с ДКМП, ВПС, антрациклинидированной КМП [40]	Карведилол (максимальная доза – 0,9 мг/кг/сут)	Проводилась оценка эффективности терапии у детей, получавших ИАПФ, диуретики, спиронолактон и дигоксин. Отмечено улучшение ФВ ЛЖ, и 3 пациента были удалены из списка ожидающих трансплантации сердца. Более выраженные преимущества выявлены у детей, которым терапия карведилолом была начата в раннем возрасте
24 больных с ДКМП [41]	Карведилол (средняя доза – 0,98 мг/кг/сут)	В данном исследовании карведилол назначали дополнительно к стандартной терапии, включавшей ИАПФ, дигоксин и диуретики. Длительность исследования – 2 года. Завершили исследование 22 пациента, из которых у 15 больных (68%) отмечено улучшение ФК по NYHA; 1 – умер и троим потребовалась операция по трансплантации сердца. Побочные эффекты зарегистрированы у 5 пациентов (21%), и у 2 больных (8%) карведилол был отменен
20 пациентов с ДКМП и ВПС [42]	Карведилол (максимальная доза – 0,8 мг/кг/сут)	У больных с ДКМП терапия, включавшая карведилол, на протяжении 6 мес приводила к значительному улучшению ФВ ЛЖ. Отмечена тенденция к снижению уровня смертности и необходимости проведения операции по трансплантации сердца. Прием карведилола был прекращен у 3 пациентов
103 больных с систолической дисфункцией ЛЖ [28]	Карведилол (максимальная доза – 0,4 мг/кг)	На фоне приема карведилола улучшение выявлено у 58 пациентов (56%), ухудшение – у 25 (24%), и у 20 (19%) состояние не изменилось, что практически не отличалось от результатов группы плацебо
15 пациентов с ДКМП [43]	Метопролол (максимальная доза – 2,3 мг/кг/сут)	Отмечено улучшение систолической функции ЛЖ при добавлении метопролола к длительно проводившейся стандартной терапии (диуретики, дигоксин и ИАПФ)
11 больных с КМП при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна [44]	Метопролол или бисопролол	Выявлено улучшение клинических симптомов и функции ЛЖ через 6 мес терапии, сохранявшиеся на протяжении 2-5 лет
6 пациентов с шунтированием крови слева направо [45]	Пропранолол (максимальная доза – 3 мг/кг/сут)	Добавление к проводимой терапии диуретиками и дигоксином приводило к улучшению ФК СН, снижению уровня альдостерона и ренина в крови. Кроме того, 5 из 6 больных прекратили прием диуретиков
6 пациентов с шунтированием крови слева направо [46]	Пропранолол (максимальная доза – 2 мг/кг/сут)	По сравнению с контрольной группой больных, получающих диуретики и дигоксин, в группе пациентов, дополнительно получавших пропранолол, отмечено улучшение ФК СН и снижение уровня альдостерона и ренина в крови

Примечание: БАБ – β-адреноблокаторы; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

– при стабильном состоянии (без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений).

Принципы терапии β-адреноблокаторами

– Подобно рекомендациям по лечению ХСН у взрослых пациентов назначение β-адреноблокаторов целесообразно рассмотреть у детей с симптоматической систолической ДЛЖ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B) [22].

– Терапию β-адреноблокаторами при ХСН следует начинать осторожно с низкой начальной дозы с последующим постепенным ее увеличением (табл. 7). Стартовая доза составляет 0,05 мг/кг каждые 12 ч; фармакокинетика данной группы препаратов у детей младше 4 лет позволяет вводить лекарственное средство каждые 8 ч [19].

– У детей старшего возраста со стабильным гемодинамическим статусом начало лечения β-адреноблокатором можно рассмотреть вскоре после достижения целевой дозы ИАПФ [19].

– С особой осторожностью следует начинать терапию β-адреноблокатором после инотропной поддержки миокарда.

– Дозы увеличивают медленно (при условии хорошей переносимости лечения не чаще одного раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении уровня АД – раз в месяц) до достижения оптимальной целевой.

– Как и при терапии ИАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного – индивидуальная оптимальная дозировка β-адреноблокатора.

– Большинство больных, принимающих β-адреноблокаторы, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.

В начале терапии и в процессе титрования дозы могут развиваться преходящие нарушения: артериальная гипотония, брадикардия и/или усугубление СН, которые требуют своевременного выявления и устранения. Поэтому целесообразно придерживаться следующей тактики:

– контроль за симптомами СН, признаками застоя жидкости, величиной диуреза, динамикой массы тела пациента, уровнем АД, ЧСС, ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ в первые 2 нед лечения;

– при нарастании симптомов СН в первую очередь следует повышать дозу диуретиков и/или временно снизить дозу β-адреноблокаторов.

Таблица 7. Дозирование β-адреноблокаторов у детей с ХСН [19]

Препарат	Дозирование	Комментарии
Карведилол	per os: при массе тела <62,5 кг – 0,1 мг/кг/сут в 2 приема, дозу удваивать каждые 2 нед до 0,8-1 мг/кг/сут в 2 приема; при массе тела ≥62,5 кг – 3,25 мг на прием 2 раза в сутки, дозу удваивать каждые 2 нед до 25 мг 2 раза в сутки; при массе тела ≥75 кг – 25 мг 2 раза в сутки (T1/2 – 6 ч)	Препарат первой линии при ХСН у пациентов с нормальным САД; у детей до 4 лет суточная доза делится на 3 приема
Метопролол (тарtrat)*	per os: при массе тела <50 кг – 0,5 мг/кг/сут в 2 приема, дозу удваивать каждые 2 нед до максимальной – 4 мг/кг/сут в 2 приема; при массе тела >50 кг – 12,5 мг 2 раза в сутки, дозу удваивать каждые 2 нед до максимальной – 100 мг 2 раза в сутки (T1/2 – 3-7 ч)	Лекарственное средство первой линии при ХСН у больных со сниженным САД. Оптимальная доза в педиатрии не определена При титровании дозы следует ориентироваться на индивидуальную переносимость и эффективность
Бисопролол	per os: при массе тела >50 кг – 1,25 мг/сут, дозу удваивают каждые 2 нед до максимальной – 10 мг/сут (T1/2 – 9-12 ч)	Рекомендации по титрованию дозы в педиатрии экстраполированы из рекомендаций для взрослых пациентов Следует учитывать длительный период полувыведения
Пропранолол	per os 1-6 мг/кг/сут в 4 приема (T1/2 – 1-6 ч)	Необходимо мониторинг уровня глюкозы во избежание гипогликемии. Рекомендован для контроля предсердной тахикардии, обструкции выходного тракта ЛЖ при ГКМП, однако не при дисфункции ЛЖ

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

*В рекомендациях Ассоциации педиатров России атенолол и метопролол тарtrat противопоказаны для лечения больных с ХСН [1]; T1/2 – период полувыведения.

После стабилизации состояния терапия β -адреноблокатором возобновляется со стартовой дозы;

— при развитии артериальной гипотонии следует снизить дозу вазодилататоров; только при неэффективности указанной меры показано временное снижение дозы β -адреноблокатора (до стабилизации уровня АД); в зависимости от клинической ситуации рассмотреть вопрос включения в комплекс терапии стероидных гормонов;

— при возникновении брадикардии — снизить дозу или прекратить прием препаратов, снижающих ЧСС; при необходимости возможно временное уменьшение дозы β -адреноблокатора либо полная отмена в случае крайней необходимости;

— после достижения стабильного состояния следует возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы β -адреноблокаторов до целевых терапевтических.

Если при декомпенсации СН больному необходима инотропная поддержка, то средством выбора считают сенситизаторы кальция (левосимендан), поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от степени блокады β -адренорецепторов.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема β -адреноблокаторов следует оптимизировать другую терапию (диуретики, ИАПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу β -адреноблокаторов, избегая полной отмены данной группы препаратов — последняя может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому отменять β -адреноблокаторы нужно лишь при невозможности продолжить лечение в соответствии с вышеуказанными принципами [49]. После стабилизации состояния лечение β -адреноблокаторами должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [50].

Предостережения

— Карведилол с осторожностью используют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление атриовентрикулярной (АВ) проводимости).

— С осторожностью карведилол назначают пациентам с сахарным диабетом (СД), поскольку препарат может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У больных с ХСН и СД применение указанного лекарственного средства может сопровождаться колебаниями гликемии.

Побочные эффекты

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с ХСН, установлена в целом хорошая переносимость β -адреноблокаторов. Побочные эффекты при лечении β -адреноблокаторами

были связаны с блокадой адренергических рецепторов и включали головокружение, брадикардию и артериальную гипотензию. Головокружение чаще возникало на начальном этапе терапии и в период коррекции доз и обычно исчезало спонтанно или после адаптации сопутствующего лечения.

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов при ХСН:

— острая и хроническая СН в стадии декомпенсации (IV ФК по NYHA), требующая применения инотропных средств;

— бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов;

— клинически значимые нарушения функции печени;

— выраженная артериальная гипотензия;

— выраженная брадикардия (<50 уд/мин);

— нарушения проводимости: АВ-блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного кардиостимулятора);

— повышенная чувствительность к карведилолу или другим компонентам препарата.

Диуретики

Мочегонные средства считаются необходимым компонентом терапии у большинства больных с ХСН и признаками задержки жидкости в организме. Непосредственного влияния на функциональное состояние сердечной мышцы они не оказывают, однако способствуют улучшению работы ослабленного и патологически измененного миокарда в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Благодаря двум основным эффектам диуретиков — способности увеличивать объем выделяемой мочи и экскрецию натрия — указанный класс препаратов на протяжении многих лет широко применяется как у детей, так и у взрослых пациентов с симптомами и признаками гипергидратации, что обусловлено быстрым и выраженным улучшением клинического состояния больных. Снижение пред- и постнагрузки, уменьшение количества внеклеточной жидкости приводят к улучшению функционального состояния внутренних органов, устранению периферических отеков. Под влиянием диуретиков существенно снижается давление в малом круге кровообращения, улучшается вентиляция легких, что ведет к уменьшению одышки и гипоксии, благоприятно сказывается на функции сердца и других органов, на состоянии обменных процессов в организме. В то же время влияние мочегонных средств на выживаемость и прогрессирование заболевания остается недостаточно изученным.

Следует отметить, что у большинства пациентов с СН при необходимости назначения мочегонных

препаратов предпочтение отдается петлевым диуретикам как наиболее мощным агентам. Так, в ходе ретроспективного анализа [50] медикаментозной терапии при острой форме декомпенсированной СН на основании данных базы PHIS (The Pediatric Health Information System, США) за 2001-2010 гг., включавшей 1773 больных, установлено, что диуретики применялись в 90,1% случаев, из них в 98,4% случаев – фуросемид.

Наиболее важной проблемой при лечении диуретиками является влияние на уровень электролитов. Мочегонные препараты нарушают электролитный гомеостаз, существенно изменяя концентрацию калия, магния, натрия и кальция. Последствия большинства указанных изменений остаются дискуссионными.

В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества (2012) [51] была представлена оценка преимуществ и неблагоприятных эффектов диуретиков в лечении пациентов с ХСН. Авторы проанализировали результаты 14 двойных слепых РКИ (525 участников), в которых диуретики в виде монотерапии сравнивали либо с плацебо (7 исследований), либо с другими препаратами, применяемыми для лечения пациентов с ХСН, – ИАПФ, дигоксином (7 испытаний). Общую смертность оценивали на основании данных 3 из 7 плацебо-контролируемых исследований (n=202). Установлено, что указанный показатель среди больных, получавших диуретики, был значительно ниже по сравнению с группой плацебо (отношение шансов 0,3; 95% доверительный интервал 0,07-0,83; p=0,02). Продemonстрировано, что при назначении мочегонных средств 1 тыс. пациентов с ХСН можно предотвратить около 80 летальных исходов в течение периода наблюдения. В двух РКИ (n=169) отмечалось

снижение частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения СН у больных, принимавших диуретики (ОШ 0,07; 95% ДИ 0,01-0,52; p=0,01). Результаты четырех РКИ, в которых сравнивали мочегонные средства с другими препаратами для лечения ХСН (n=91), позволили установить, что диуретики на 28-33% повышали толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН (взвешенная разница средних 0,72; 95% ДИ 0,40-1,04; p<0,0001). Данные нескольких небольших исследований продемонстрировали, что в сравнении с плацебо лечение традиционными диуретиками больных с ХСН способствует снижению риска смерти и уменьшению частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения СН. По сравнению с другими препаратами для лечения пациентов с ХСН диуретики могут повышать толерантность к физической нагрузке, однако в связи с рядом ограничений (небольшой масштаб и продолжительность включенных в анализ исследований – 4-24 нед, средний возраст участников 59 лет и др.) необходимы дальнейшие исследования для подтверждения преимуществ диуретиков при ХСН.

Принципы терапии:

- диуретики следует назначать больным с признаками задержки жидкости, обусловленной желудочковой дисфункцией (стадия С СН), с целью достижения эуволемического состояния (класс рекомендаций I, уровень доказательств С);
- доза диуретика подбирается индивидуально с учетом возраста (табл. 8), стадии СН, выраженности отеочного синдрома, эффекта от ранее применявшихся доз;
- терапию начинают с низкой эффективной дозировки, которая постепенно повышается до исчезновения симптомов. Впоследствии целесообразно

Таблица 8. Диуретики при лечении ХСН у детей [19]

Класс препаратов	Препарат	Дозирование	Комментарии
Петлевые диуретики	Фуросемид	В/в 0,5-2 мг/кг каждые 6-12 ч; per os 1-2 мг/кг каждые 12 ч; инфузия 0,1-0,4 мг/кг/ч Активность – 4-6 ч	Препарат первой линии у больных с признаками застоя Побочные эффекты: гипокалиемия, снижение слуха (обратимое или стойкое при быстром в/в или в/м введении) Почечные эффекты: васкулит, аллергический интерстициальный нефрит, транзиторное повышение уровня мочевины
	Этакриновая кислота	Per os 0,5-2 мг/кг/сут в 1-2 приема; в/в 1-2 мг/кг каждые 8-12 ч, в течение 20-30 мин Активность – 4-5 ч	Применяется у пациентов, чувствительных к сульфонамиду Риск ототоксичности выше, чем у фуросемида, поэтому повторно не рекомендуется
Тиазидные диуретики	Гидрохлоротиазид	Per os 2-4 мг/кг/сут в 2 приема; максимальная доза – 25 мг Активность – 6-12 ч	Эффективен при добавлении к петлевым диуретикам, неэффективен при СКФ <30 мл/мин
Примечание: в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.			

отменять препарат тоже постепенно до наименьшей необходимой дозы диуретика;

— во время лечения необходимо контролировать уровень АД, электролитов (калий, натрий) в сыворотке крови и функцию почек;

— у пациентов с недостаточным ответом на петлевые диуретики можно рассмотреть вопрос о добавлении тиазидного диуретика.

Петлевые диуретики

Фуросемид — наиболее известный мощный петлевой диуретик, обладающий быстрым и выраженным мочегонным эффектом. Действие препарата начинается через 1 ч после приема и продолжается 4–6 ч; фуросемид назначается из расчета 2 мг/кг массы тела. Форма для внутривенного введения выпускается в ампулах по 2 мл 1% раствора, дозирование — 1 мг/кг массы, эффект наступает через 10–15 мин и длится 2–3 ч.

Следует отметить, что транспорт фуросемида к фармакологической мишени — клеткам восходящего (толстого) сегмента петли Генле — осуществляется в ассоциации с альбумином, сродство к которому у данного препарата очень велико. Именно поэтому при снижении концентрации альбумина в сыворотке крови, особенно выраженном при нефротическом синдроме и печеночно-клеточной недостаточности, эффективность фуросемида уменьшается, и с целью увеличения экскреции мочи требуется повышение дозы препарата. Так, у больных с наличием сопутствующей почечной недостаточности дозу фуросемида увеличивают до 5 мг/кг.

Этакриновая кислота по диуретическим свойствам незначительно отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, молекула которого не содержит остатков сульфомоильной кислоты [52]. Данное средство обладает наибольшей ототоксичностью среди петлевых диуретиков, поэтому этакриновую кислоту следует назначать только при интерстициальном нефрите, вызванном вышеперечисленными препаратами, либо в случае аллергических реакций на сульфаниламиды [53]. При развитии рефрактерности к фуросемиду может быть обоснованным временный перевод пациента на прием этакриновой кислоты.

Почти все **побочные эффекты** петлевых диуретиков связаны с мочегонным действием, и прежде всего с водно-электролитными нарушениями. Бесконтрольное применение указанных препаратов может привести к потерям большого количества натрия, что чревато гипонатриемией и уменьшением объема внеклеточной жидкости. К клиническим проявлениям относят: артериальную гипотонию, снижение СКФ, тромбоэмболические осложнения,

а при наличии сопутствующего поражения печени — печеночную энцефалопатию. Гипокалиемия и гипомagnesемия могут осложняться развитием аритмий, особенно у больных, принимающих сердечные гликозиды. Возможно развитие гипокальциемии, однако последняя редко становится причиной судорог. Ототоксичность проявляется шумом в ушах, снижением слуха вплоть до глухоты, системным головокружением, чувством заложенности в ушах. Снижение слуха в большинстве случаев обратимо. Ототоксичность чаще возникает в результате быстрого внутривенного введения данного препарата, реже — приема внутрь [53]. К другим побочным эффектам относят сыпь, фотосенсибилизацию, парестезии, угнетение кроветворения, расстройства желудочно-кишечного тракта.

Петлевые диуретики противопоказаны при выраженном дефиците натрия, гиповолемии, аллергии к препаратам, содержащим сульфонамидную группу (относится только к содержащим указанную группу диуретикам), при анурии, рефрактерной к обычным дозам петлевых диуретиков.

Данные клинических исследований у взрослых пациентов с ХСН свидетельствуют о более благоприятном влиянии на клиническое течение и исходы ХСН петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом, однако эффективность торасемида в детской популяции недостаточно изучена.

Тиазидные диуретики обладают менее выраженным эффектом, поскольку они действуют только в кортикальном сегменте петли Генле. Следует отметить, что указанные препараты неэффективны при лечении больных с почечной недостаточностью.

Гидрохлортиазид

Начинают применение с дозы 1 мг/кг/сут, максимальная доза — 2,5 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 12,5 мг/сут, однократно для детей школьного возраста. Эффект наступает через 1–2 ч и продолжается 6–12 ч.

Побочные явления: электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомagnesемия), уменьшение минутного объема кровообращения, метаболический алкалоз. Возможно развитие метаболических нарушений: гипергликемия, гиперурикемия; аллергических реакций. Для коррекции гипокалиемии назначается богатая калием диета и/или препараты, содержащие калий [1].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона)

Доказано, что антагонисты альдостероновых рецепторов, назначенные дополнительно к стандартной терапии, у взрослых пациентов с ХСН III и IV

ФК по НУНА (ишемического и неишемического генеза) и выраженной систолической ДЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) повышают выживаемость и снижают частоту госпитализаций больных [54-56]. Данных о влиянии спиронолактона или других антагонистов альдостероновых рецепторов на исходы лечения детей с ХСН очень мало.

В клинической практике обычно применяется спиронолактон. Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в настоящее время не рекомендован для использования у детей, поскольку отсутствуют данные, подтверждающие эффективность и безопасность указанного препарата в детской популяции.

Спиронолактон — слабый диуретик, частично потому, что его эффекту противостоит компенсаторное увеличение концентрации альдостерона [57]. Часто применяются другие, более мощные калийсберегающие препараты. Однако эффекты спиронолактона за счет антагонизма альдостерона имеют значение по многим причинам. Данный препарат позволяет поддерживать концентрацию калия в сыворотке крови в нормальном диапазоне у пациентов с повышенной экскрецией указанного электролита. Как и другие калийсберегающие диуретики, спиронолактон часто используется в сочетании с другими мочегонными средствами для получения синергических эффектов. Большое значение имеют прямые кардиальные эффекты данного диуретика, которые, по-видимому, способствовали снижению уровня смертности в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [54].

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов у детей:

- подобно рекомендациям по лечению ХСН у взрослых больных использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов следует рассмотреть у детей с ДЛЖ (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [22];

- спиронолактон назначается пациентам дополнительно к стандартной терапии, включающей ИАПФ и β -адреноблокатор, если указанное лечение не приводит к улучшению желудочковой функции или реверсированию ремоделирования ЛЖ [19];

- использовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует в низких дозах, при отсутствии гиперкалиемии и выраженной почечной дисфункции [1];

- начальная доза спиронолактона составляет 1 мг/кг/сут в 1-2 приема и целевая — максимум 2 мг/кг/сут, хорошо переносится большинством больных (табл. 9) [58]. Стартовая доза для подростков — 25 мг/сут; максимальная — 50 мг/сут однократно;

Таблица 9. Дозирование спиронолактона у детей с ХСН [19]

Дозирование	Комментарии
Per os 1-4 мг/кг/сут в 2 приема	Тщательное мониторирование уровня калия в сыворотке крови из-за риска развития гиперкалиемии при одновременном приеме с ИАПФ. Мониторирование гинекомастии у мальчиков

- у пациентов, получающих спиронолактон с ИАПФ, возможно развитие гиперкалиемии, особенно при скомпрометированной функции почек. Поэтому уровень калия в сыворотке крови и состояние функции почек необходимо оценить до начала терапии, через 7-14 дней после начала лечения и при последующей терапии. Особое внимание необходимо проявить, если пациенты получают препараты калия;

- гинекомастия у мальчиков — необратимый побочный эффект терапии спиронолактоном, в связи с чем необходимо проводить тщательный мониторинг.

Принимать спиронолактон рекомендуется в утренние часы, во время максимального циркадного подъема уровня альдостерона.

Побочные эффекты

- гиперкалиемия — повышение уровня калия в крови $>5,5$ ммоль/л;

- ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина в крови >220 мкмоль/л).

Хотя существует потенциальный риск развития тяжелой гиперкалиемии (уровень калия $\geq 6,0$ мэкв/л) при использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно в сочетании с ИАПФ или антагонистом рецепторов к ангиотензину II, данный риск невысокий у пациентов с нормальной функцией почек. Так, в исследованиях RALES [54] и EPNESUS [59], в которые больные с уровнем креатинина в сыворотке крови $>2,5$ мг/дл или калия $>5,0$ ммоль/л не включались, не выявлено случаев смерти вследствие гиперкалиемии почти у 4 тыс. пациентов, принимавших антагонисты альдостерона. Отмечено небольшое, но статистически значимое увеличение уровня калия в сыворотке крови у больных, рандомизированных для приема спиронолактона, по сравнению с плацебо, однако уровень калия в сыворотке крови оставался в пределах нормального диапазона в обоих исследованиях. Анализ динамики концентрации уровня калия в сыворотке крови в исследовании RALES показал, что тяжелая гиперкалиемия (>6 ммоль/л) выявлена только у 10 (1%) из 841 пациентов, получавших плацебо, и у 14 (2%) из 822 больных, принимавших спиронолактон, с незначительным различием между группами [60].

Прекращение лечения потребовалось только у одного пациента, получавшего плацебо, и трех больных, принимавших спиронолактон [60].

Тот факт, что в указанных исследованиях не зарегистрировано случаев смерти вследствие гиперкалиемии, может быть частично объяснен тщательным контролем уровня калия в сыворотке крови и коррекцией дозы антагониста минералокортикоидных рецепторов согласно данному показателю. Однако в нескольких работах, посвященных применению антагонистов альдостерона, отмечена высокая частота серьезных побочных реакций, в основном гиперкалиемии и ухудшения функции почек, что, по-видимому, обусловлено более широким применением препаратов и недостаточным мониторингом биохимических показателей [61]. Поэтому очень важен грамотный подход при назначении указанных лекарственных средств. Необходимо учитывать, что пациенты с СД имеют более высокий риск развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек. Важно также отметить, что в исследовании RALES практически все больные получали петлевые диуретики, лечение которыми продолжалось при добавлении спиронолактона. Фоновый прием диуретика защищает от гиперкалиемии, а снижение дозировки или отмена мочегонных средств могут ассоциироваться с задержкой жидкости и декомпенсацией СН, поскольку спиронолактон в рекомендованных низких дозах оказывает лишь незначительное диуретическое действие.

Таким образом, при длительной терапии антагонистами альдостерона необходим мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления побочных эффектов.

Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона [57]:

- уровень калия в плазме крови $>5,0$ ммоль/л;
- уровень креатинина в крови >220 мкмоль/л ($\approx 2,5$ мг/дл);
- гипокалиемия вследствие приема диуретиков или гиперкалиемия на фоне применения препаратов калия;
- состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией и гипонатриемией.

Лекарственные взаимодействия

Применение комбинации антагонистов альдостерона с ИАПФ и другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии.

Сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов с калийсберегающими средствами обуславливает повышение риска развития гиперкалиемии у пациентов с нарушенной функцией почек.

Спиронолактон может увеличивать концентрацию дигоксина в сыворотке крови и повышать риск развития побочных эффектов вследствие применения данного препарата. Спиронолактон в сочетании с непрямые антикоагулянтами (производными кумарина) снижает эффективность последних.

Сердечные гликозиды

Дигоксин является одним из старейших лекарств, применяемых для лечения СН. Несмотря на более чем 200-летнюю историю использования, роль дигоксина и других сердечных гликозидов при СН по-прежнему остается предметом дискуссий. Сторонники применения дигоксина утверждают, что мягкий положительный инотропный эффект при приеме данного средства внутрь помогает предупредить декомпенсацию ХСН и улучшить симптомы низкого сердечного индекса; оппоненты — что непрерывное положительное инотропное влияние дигоксина фактически ускоряет гибель клеток миокарда.

Эффекты сердечных гликозидов многогранны и суммированы в таблице 10.

В отношении эффективности сердечных гликозидов при ХСН необходимо отметить, что в клинических ситуациях препараты данного класса могут проявлять себя по-разному (в зависимости от характера основного ритма). Так, при мерцательной аритмии за счет замедления атриовентрикулярного проведения снижение ЧСС достигает высокой степени, что сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде, несмотря на положительный инотропный эффект. При синусовом ритме отрицательный хронотропный эффект дигоксина слабый и, в итоге, повышение сократимости сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, гипоксией миокарда и провоцированием аритмий, что особенно опасно у пациентов с ишемической этиологией ХСН. При тяжелой ХСН лечение вазодилататорами и адреностимуляторами может привести к повышению сердечного выброса и почечного кровотока, а значит, и к увеличению почечного клиренса дигоксина.

Наиболее назначаемым сердечным гликозидом является дигоксин благодаря фармакокинетическим характеристикам, альтернативным способам введения, а также распространенным методам измерения концентрации в сыворотке крови. Кроме того, дигоксин является единственным препаратом из класса сердечных гликозидов, который оценивался в плацебо-контролируемых клинических исследованиях у больных с ХСН. Основные результаты клинической эффективности дигоксина при СН получены в популяции взрослых пациентов с ХСН и признаками обострения заболевания [63].

Таблица 10. Эффекты терапевтических концентраций сердечных гликозидов при систолической СН [62]

Гемодинамические эффекты: Увеличение МОС и снижение ДЗЛА и ОПСС • В покое • При физической нагрузке • Самостоятельно или в сочетании с ИАПФ и системными вазодилататорами • При длительной терапии Увеличение ФВ ЛЖ
Нейрогормональные эффекты: Вагомиметическое действие Улучшение чувствительности барорецепторов Уменьшение концентрации норадреналина в сыворотке крови Снижение активации РАС Возможно прямое увеличение секреции альдостерона Прямой симпатингибирующий эффект Уменьшение концентрации цитокинов Повышение секреции ПНУП и МНУП
Электрофизиологические эффекты: СА узел: снижение автоматизма, выраженная синоатриальная блокада у пациентов с дисфункцией синусового узла Предсердие: отсутствие влияния или сокращение рефрактерного периода АВ узел: снижение скорости проводимости; удлинение эффективного рефрактерного периода; развитие блокады сердца у больных с дисфункцией АВ узла; антеградное ускорение проводимости по дополнительным АВ путям
Холинергический и антиадренергические эффекты Примечание: АВ – атриовентрикулярный (узел); ДЗЛА – давление заклинивания легочных капилляров; МОС – минутный объем сердца; МНУП – мозговой натрийуретический пептид; ПНУП – предсердный натрийуретический пептид; СА – синоатриальный узел.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DIG (Digitalis Investigation Group trial) [64] установлено, что у больных с СН с систолической ДЛЖ и синусовым ритмом длительная терапия дигоксином (до 0,25 мг/сут) существенно не влияла на уровень смертности, однако приводила к достоверному снижению частоты госпитализаций, связанных с обострением ХСН. Ретроспективный анализ исследования DIG [65], включавший данные 3782 пациентов мужского пола с ФВ ЛЖ <45%, показал наличие прямой зависимости между концентрацией дигоксина в плазме крови и уровнем общей смертности. Установлено, что при использовании дигоксина у мужчин с ФВ ЛЖ <45% оптимальные значения концентрации дигоксина в плазме крови должны составлять 0,5–0,8 нг/мл.

W.B. Hood и соавт. [66] в 2014 г. опубликовали результаты систематического обзора РКИ, посвященных оценке эффективности и безопасности сердечных гликозидов у больных с ХСН с синусовым ритмом, различной степенью тяжести и продолжительностью

заболевания. В анализ вошло 13 РКИ (n=7896), в которых сердечные гликозиды сравнивали с плацебо в лечении пациентов с ХСН. Уровень смертности на фоне терапии сердечными гликозидами оказался сопоставимым с таковым в контрольной группе, хотя лечение данными препаратами ассоциировалось с более низкой частотой госпитализаций и меньшим риском ухудшения течения заболевания. В крупномасштабном исследовании, в котором большинство участников принимали ИАПФ, отмечено существенное повышение уровня смертности от кардиальных причин на фоне применения сердечных гликозидов (возможно, вследствие аритмий). Тем не менее следует подчеркнуть, что результаты были получены в исследованиях, проведенных до начала широкого применения β-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II и антагонистов альдостерона для лечения СН. Таким образом, данные систематического обзора позволили заключить, что сердечные гликозиды полезны для лечения больных с ХСН и нормальным синусовым ритмом. Однако для установления оптимальных доз сердечных гликозидов и уточнения преимуществ данных препаратов для лечения пациентов с ХСН в эру β-адреноблокаторов и других препаратов, доказавших эффективность в лечении больных с ХСН, необходимы дальнейшие исследования.

Следует отметить, что рандомизированные контролируемые клинические исследования, посвященные применению дигоксина у детей с СН, не проводились, а в небольших исследованиях по оценке гемодинамических эффектов дигоксина у детей с СН с шунтированием крови слева направо получены противоречивые данные [67–69]. Несмотря на отсутствие доказательной базы, дигоксин по-прежнему широко используется в стандартной терапии у детей с СН [70].

Данных, подтверждающих пользу от применения дигоксина у детей со структурно-нормальным сердцем и систолической дисфункцией, нет, поэтому дигоксин не рекомендуется рутинно использовать у детей с СН [19].

Применение дигоксина и сердечных гликозидов у детей:

– дигоксин не рекомендуется при бессимптомной ДЛЖ у детей, поскольку влияния данного препарата на выживаемость у взрослых пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ не выявлено (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [22];

– дигоксин может применяться для облегчения симптомов у детей с симптоматической ДЛЖ и сниженной ФВ ЛЖ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств C) [22].

Таблица 11. Дозирование дигоксина у детей с СН [19, с изменениями]

Таблица 11. Дозирование дигоксина у детей с СН [19, с изменениями]		
Дозировка, кратность назначения дигоксина		Комментарии
Доза насыщения (3 раза в сутки: в 0 ч, 6 ч и 12 ч)		
<2 лет	>2 лет	Препарат выбора при ХСН, когда требуется контроль ЧСС (например, ППТ/ФП с систолической ДЛЖ) Дозу снижают на 25% при одновременном приеме с карведилолом, амиодароном, пропафеноном, хинидином; при нарушении функции почек – на 50% При ХСН концентрация препарата в крови 0,5-0,9 нмоль/л считается оптимальной, для контроля ритма может достигать 2,5 нмоль/л
per os 17 мкг/кг/прием в/в 12 мкг/кг/введение	per os 13 мкг/кг/прием в/в 10 мкг/кг/введение	
Поддерживающая доза дигоксина, в 2 приема		
<2 лет	>2 лет	
per os 10 мкг/кг/сут	per os 8 мкг/кг/сут	
Примечания: при СН на фоне миокардита чувствительность кардиомиоцитов к дигоксину возрастает, в связи с чем необходимо уменьшение дозы препарата. ППТ – пароксизмальная предсердная тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий		

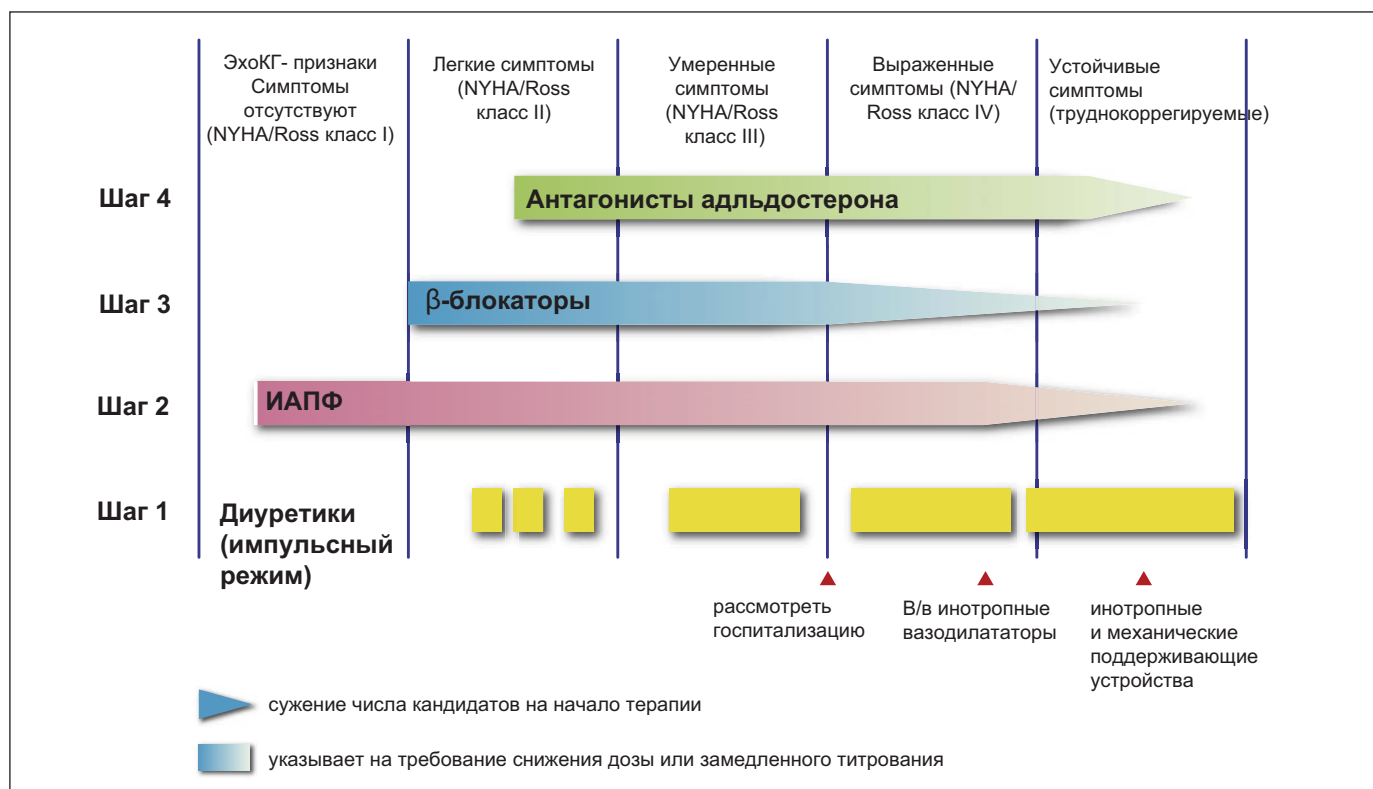


Рис. Схема пошагового назначения терапии в зависимости от класса СН [19]

Для лечения пациентов с СН на фоне ВПС назначается доза насыщения дигоксина (табл. 11) и далее – поддерживающая доза, при ДКМП – только поддерживающая доза (грудные дети – 10-12 мкг/кг; дети старше года – 8-10 мкг/кг) [1].

В настоящее время у больных с ХСН дигоксин применяется в низких дозах (при массе тела >55 кг – до 0,25 мг/сут, <55 кг – до 0,125 мг/сут). В указанных дозах препарат действует преимущественно как нейрогуморальный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не выраженное проаритмическое влияние [71].

Дигоксин часто назначается одновременно с карведилолом у детей с тяжелой ХСН. Следует отметить наличие клинически значимого лекарственного взаимодействия указанных препаратов: карведилол повышает концентрацию дигоксина в сыворотке крови у детей. Поэтому если данные препараты сочетаются (например, с целью контроля аритмии), необходимо снизить дозу дигоксина для предупреждения гликозидной интоксикации [72].

Перед началом лечения дигоксином и в процессе терапии следует измерять уровень калия в плазме

крови и оценивать состояние функции почек. При почечной недостаточности необходимо пропорционально снизить суточную дозу дигоксина.

Противопоказания к назначению дигоксина:

– АВ-блокада II и III степени (без постоянного кардиостимулятора); возможность возникновения синдрома слабости синусового узла;

– синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта;

– непереносимость дигоксина.

На рисунке представлена схема пошаговой медикаментозной терапии при ХСН у детей согласно рекомендациям Канадского кардиоваскулярного общества (2013).

Назначение β -блокаторов может рассматриваться у пациентов, принимающих ИАПФ, с бессимптомным стойким умеренным снижением ФВ ЛЖ (ФВ <40%), особенно если этиологическим фактором является ишемическая болезнь сердца. Градиент цвета на стрелках для каждого класса препаратов указывает на необходимость более низкой целевой дозы или более медленного, чем обычно, повышения вследствие тяжелой СН с выраженной систолической дисфункцией. Сужение стрелок указывает на то, что меньшее количество больных перенесет назначение данного препарата на указанной стадии. Следует обратить внимание на предпочтительное использование импульсного режима лечения диуретиками, который необходимо чаще применять по мере усиления симптомов. Красные стрелки указывают моменты времени, в которые может потребоваться госпитализация и назначение дополнительной поддерживающей терапии.

Заклучение

Проведение медикаментозной терапии у детей с СН является сложной задачей в сравнении с популяцией взрослых пациентов ввиду целого ряда причин. С одной стороны, это обусловлено гетерогенностью этиологического фактора, особенностями течения СН у детей, а с другой – особенностями фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарственных средств, что требует особого подхода к дозированию препаратов и мониторингу безопасности терапии. Кроме того, отсутствуют соответствующие РКИ, проведенные в педиатрической популяции, а имеющиеся клинические данные, как правило, получены на небольшой выборке. Поэтому решение о назначении терапии при СН у детей должно приниматься индивидуально для каждого пациента с оценкой пользы и возможных осложнений. Именно такой подход позволит оптимизировать фармакотерапию и повысить качество лечения пациентов с СН в педиатрической практике.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с хронической сердечной недостаточностью / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, ассоциация детских кардиологов России. – М., 2015. – 20 с.
2. Rheuban K.S., Carpenter M.A., Ayers C.A., Gutgesell H.P. Acute hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in infants with congestive heart failure // J. Pediatr. – 1990. – Vol. 117. – P. 668-670.
3. Montigny M., Davignon A., Fourn J.C. et al. Captopril in infants for congestive heart failure secondary to a large ventricular left-to-right shunt // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63. – P. 631-633.
4. Scammell A.M., Arnold R., Wilkinson J.L. Captopril in treatment of infant heart failure: a preliminary report // Int. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 16. – P. 295-301.
5. Shaddy R.E., Teitel D.F., Brett C. Short-term hemodynamic effects of captopril in infants with congestive heart failure // Am. J. Dis. Child. – 1988. – Vol. 142. – P. 100-105.
6. Shaw N.J., Wilson N., Dickinson D.F. Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt // Arch. Dis. Child. – 1988. – Vol. 63. – P. 360-363.
7. Sluysmans T., Styns-Cailteux M., Tremouroux-Wattiez M. et al. Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 959-962.
8. Lewis A.B., Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy // Pediatr. Cardiol. – 1993. – Vol. 14. – P. 9-12.
9. Stern H., Weil J., Genz T. et al. Captopril in children with dilated cardiomyopathy: acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects // Pediatr. Cardiol. – 1990. – Vol. 11. – P. 22-28.
10. Kantor P.F., Abraham J.R., Dipchand A.I. et al. The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1377-1384.
11. Burch M., Siddiqi S.A., Celermajer D.S. et al. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. 246-250.
12. Cardiac Failure in Children / Sean Beggs, Angus Thompson, Rose Nash, Anna Tompson, Gregory Peterson: 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. – Geneva, 2009. – 31 p.
13. Lewis A.B., Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy // Pediatr. Cardiol. – 1993. – Jan. – Vol. 14(1). – P. 9-12.
14. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Simbre V.C., 2nd, Shaikh S.L., Mone S.M. et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer // J. Clin. Oncol. – 2002, Dec 1. – Vol. 20 (23). – P. 4517-4522.
15. Leversha A.M., Wilson N.J., Clark P.M., Calder A.L., Ramage M.C., Neutze J.M. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 70(1). – P. 35-39.
16. Eronen M., Pesonen E., Wallgren E.I., Tikkanen I., Fyhrquist F., Andersson S. Enalapril in children with congestive heart failure // Acta Paediatr. Scand. – 1991, May. – Vol. 80(5). – P. 555-558.
17. Hazama K., Nakazawa M., Momma K. Effective dose and cardiovascular effects of cilazapril in children with heart failure // Am. J. Cardiol. 2001 Oct 1; 88(7): 801-5.
18. Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure // Paediatr. Drugs. – 2006. – Vol. 8. – P. 55-69.
19. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A. et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines // Canadian J. Cardiol. – 2013. – Vol. 29, Issue 12. – P. 1535-1552.
20. Duboc D., Meune C., Pierre B. et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up // Am Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 596-602.
21. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 820-828.
22. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N. et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary // J. Heart and Lung Transplantation. – 2014. – Vol. 33, Issue 9. – P. 888-909.
23. Scammell A.M. and Arnold R. The effect of the first dose of captopril on blood pressure in infants in heart failure // Int. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 22. – P. 377-379.
24. Robinson B., Heise C.T., Moore J.W., Anella J., Sokoloski M. and Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following intraatrial baffle operation for transposition of the great arteries // Pediatr. Cardiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 618-623.
25. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left

- ventricular systolic dysfunction and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 425-431.
26. Sakarcan A., Tenney F., Wilson J.T., Stewart J.J., Adcock K.G., Wells T.G. et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents // *J. Clin. Pharmacol.* 2001, Jul. – Vol. 41(7). – P. 742-749.
27. Shahinfar S., Cano F., Soffer B.A., Ahmed T., Santoro E.P., Zhang Z. et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children // *Am. J. Hypertens.* – 2005, Feb. – Vol. 18(2 Pt 1). – P. 183-190.
28. Shaddy R.E., Boucek M.M., Hsu D.T., Boucek R.J., Canter C.E. et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298. – P. 1171-1179.
29. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1140.
30. Hunt S.A., Abraham W.T., Casey D.E. Jr. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. e1-e82.
31. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53(15). – P. 1343-1382.
32. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388-2442.
33. Task Force Members, Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29(19). – P. 2388-2442.
34. 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.
35. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое obstructive заболевание легких // *Серцева недостатність.* – 2010. – № 1. – С. 12-19.
36. Амосова К.М. Практикум з внутрішньої медицини. – К.: Український медичний вісник, 2010. – 416 с.
37. Bruns L.A., Chrisant M.K., Lamour J.M., Shaddy R.E., Pahl E., Blume E.D. et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience // *J. Pediatr.* – 2001, Apr. – Vol. 138(4). – P. 505-511.
38. Azeka E., Franchini Ramires J.A., Valler C., Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002, Dec 4. – Vol. 40(11). – P. 2034-2038.
39. Laer S., Mir T.S., Behn F., Eiselt M., Scholz H., Venzke A. et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters // *Am. Heart J.* – 2002, May. – Vol. 143(5). – P. 916-922.
40. Lee K.J. M.B., Dipchand A.I., Russell J.L., Benson L.N. Carvedilol in Heart Failure Management: A Paediatric Experience // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2001. – Vol. 17 (Suppl.C). – P. 100C.
41. Rusconi P., Gomez-Marín O., Rossique-Gonzalez M., Redha E., Marin J.R., Lon Young M. et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy: 3 year experience at a single institution // *J. Heart Lung Transplant.* – 2004, Jul. – Vol. 23(7). – P. 832-838.
42. Blume E.D., Canter C.E., Spicer R., Gauvreau K., Colan S., Jenkins K.J. Prospective single arm protocol of carvedilol in children with ventricular dysfunction // *Pediatr. Cardiol.* – 2006, May-Jun. – Vol. 27(3). – P. 336-342.
43. Shaddy R.E., Tani L.Y., Gidding S.S., Pahl E., Orsmond G.S., Gilbert E.M. et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience // *J. Heart Lung Transplant.* – 1999, Mar. – Vol. 18(3) – P. 269-274.
44. Ishikawa Y., Bach J.R., Minami R. Cardioprotection for Duchennes muscular dystrophy // *Am. Heart J.* – 1999, May. – Vol. 137(5). – P. 895-902.
45. Buchhorn R., Bartmus D., Siekmeyer W., Hulpke Wette M., Schulz R., Bursch J. Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right shunts. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 1; 81(11): 1366-8.
46. Buchhorn R., Hulpke Wette M., Hilgers R., Bartmus D., Wessel A., Bursch J. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. Congestive heart failure in infants treated with propranolol. *Int J Cardiol.* 2001 Jul; 79(2-3): 167-73.
47. Frobel A.K., Hulpke-Wette M., Schmidt K.G., L'et S. Beta-blockers for congestive heart failure in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Jan 21; (1): CD007037. doi: 10.1002/14651858.CD007037.pub2.
48. Waagsrein F., Caidahl K., Wallentin I. et al. Long-term beta blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80(3). – P. 551-563.
49. Gattis W.A., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91(2). – P. 169-174.
50. Moffett B.S. National Prescribing Trends for Heart Failure Medications in Children // *Congenital Heart Disease.* – 2015. – Vol. 10. – P. 78-85.
51. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.S., Coats A.J. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2012 Feb 15; 2: CD003838.
52. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – К.: Морион, 2002. – 136 с.
53. Клінічна фармакологія: підручник / колектив авторів: за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
54. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]) // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 902-907.
55. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
56. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 425-431.
57. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. – М.: Практика. – 2006. – 1648 с.
58. Buck M.L. Clinical experience with spironolactone in pediatrics / *Ann. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 39. – P. 823-828.
59. 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. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
60. Vizzardi E., Regazzoni V., Caretta G. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives // *IJC Heart & Vessels.* – 2014. – Vol. 3. – P. 6-14.
61. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* – 2012. – V. 33. – P. 1787-1847.
62. Eichhorn E.J., Gheorghade M. Digoxin // *Prog. in Card. Dis.* – 2002. – Vol. 44. – P. 251-256.
63. Gheorghade M., St Clair J., St Clair C., Beller G.A. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1987. – Vol. 9. – P. 849-857.
64. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.
65. Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289(7). – P. 871-978.
66. Hood W.B. Jr, Dans A.L., Guyatt G.H. et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 28; CD002901. 67.
67. Kimball T.R., Daniels S.R., Meyer R.A., Hannon D.W., Tian J., Shukla R. et al. Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 1377-1382.
68. Seguchi M., Nakazawa M., Momma K. Further evidence suggesting a limited role of digitalis in infants with circulatory congestion secondary to large ventricular septal defect // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 1408-1411, A8.
69. Beggs S., Thompson A., Nash R. et al. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva, March 2009 Cardiac Failure in Children.
70. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
71. Ratnapalan S., Griffiths K., Costei A.M., Benson L., Koren G. Digoxin-carvedilol interactions in children // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 142(5). – P. 572-574. ■



Мир ждет его

Его мир не должен зависеть от дефицита железа.
Его мир должен принадлежать его семье, внуку и любимым делам.
Ваш выбор ферротерапии может определить, каким будет его мир.
Феринжект® эффективно восстановит его уровень железа
и возвратит к прогулкам с внуком как можно быстрее.¹⁻³



ФЕРИНЖЕКТ®
Железа карбоксимальтоза

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. Действующее вещество: 1 мл раствора содержит 180 мг железа карбоксимальтозы, что эквивалентно 50 мг железа. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций и инфузий. **Фармакологическая группа.** Антианемические средства для парентерального введения. Препараты железа (III). Код АТС В03АС01. **Показания.** Феринжект® применяют при железодефицитных состояниях пациентам, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анемия, не связан-

ная с дефицитом железа, например микроцитарная анемия; наличие признаков перенасыщения организма железом или нарушения процесса утилизации железа. **Фармакологические свойства.** Феринжект® содержит железо в стабильном комплексе легкоусвояемого железа, благодаря чему количество слабосвязанного железа (также известного как неустойчивое и свободное железо) очень невелико. Эти уникальные свойства карбоксимальтозного комплекса позволяют ввести высокие терапевтические дозы железа быстро и безопасно. **Побочные реакции.** Головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, реакции в месте введения препарата, тошнота. **Категория отпуска.** По

рецепту. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/13356/01/01 от 22.11.2013. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. 2. Evstatiev R. et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53. 3. Kulnigg S. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92.

Благоприятные эффекты продолжительной внутривенной терапии карбоксимальтозой железа у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью и дефицитом железа

P. Ponikowski, D.J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet, G. Ertl, M. Komajda, V. Mareev, Th. McDonagh, A. Parkhomenko, L. Tavazzi, V. Levesque, C. Mori, B. Roubert, G. Filippatos, F. Ruschitzka, S.D. Anker

для группы исследователей CONFIRM-HF

Введение

При постоянно возрастающей распространенности и заболеваемости сердечная недостаточность (СН) в настоящее время становится эпидемической проблемой, сопровождающейся соответствующими медицинскими, социальными и экономическими последствиями [1]. Несмотря на последние достижения в ведении пациентов с СН, заболеваемость и смертность вследствие этого клинического синдрома остаются неприемлемо высокими, и многие пациенты страдают от изнуряющих симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни [2-4]. Сердечно-сосудистая и не связанная с сердечно-сосудистой системой сопутствующая патология часто осложняет естественное течение СН, оказывая неблагоприятное влияние на клинический статус, симптомы и прогрессирование СН, выступая, таким образом, целью для потенциального вмешательства [2, 5].

Дефицит железа (ДЖ) является одним из наиболее распространенных алиментарных дефицитов в мире, поражая одну треть общей популяции [6]. Ряд хронических расстройств могут приобретать осложненное течение в присутствии ДЖ [6-9], но только недавно ДЖ стали рассматривать как частое сопутствующее состояние у пациентов со стабильной СН независимо от фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также у пациентов, госпитализированных в связи с ухудшением течения СН [13]. Механизмы, обуславливающие

развитие ДЖ при СН, изучены недостаточно, однако ДЖ может быть следствием нарушенной абсорбции железа, повышенной желудочно-кишечной потери, а также сниженной доступности утилизируемого железа из ретикулоэндотелиальной системы [14]. СН, осложненная ДЖ, ассоциирована с нарушенной функциональной способностью, плохим качеством жизни, повышенной смертностью [10, 11, 13-15]. Интересно, что в противоположность традиционному мнению неблагоприятные последствия ДЖ при синдроме СН не зависят от наличия анемии или других важных сопутствующих факторов (например, возраста, тяжести заболевания, функции почек) [10-15]. Поэтому коррекцию ДЖ можно рассматривать как привлекательную терапевтическую цель при СН, и эту гипотезу недавно проверили в нескольких клинических исследованиях [14, 16]. Указанные исследования имели, тем не менее, ряд недостатков: подавляющее большинство были одноцентровыми исследованиями с гетерогенным дизайном (открытые в сравнении с плацебо-контролируемыми, лечение только пациентов с анемией в сравнении со всеми пациентами с ДЖ и, как правило, с короткой продолжительностью терапии). Хотя внутривенная терапия препаратами железа пациентов с ДЖ при стабильной СН считается обоснованной [14, 16], остается неуточненным надлежащее применение препаратов железа при СН. В частности, такие неопределенные

моменты включают сохранение благоприятных эффектов в долгосрочной перспективе, безопасность, потенциальное влияние на исходы. В связи с этим нами было спланировано исследование CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure) с целью решения перечисленных вопросов.

Методы

Дизайн исследования и осуществление контроля

С сентября 2011 г. по февраль 2013 г. были включены 304 отобранных пациента из 41 исследовательского центра в 9 странах. Дизайн исследования был опубликован ранее [17]. Протокол был одобрен экспертными советами учреждений каждого принявшего участие исследовательского центра и проведен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1996), Международной конференции по гармонизации Надлежащей клинической практики, а также с локальными и национальными предписаниями. Письменное информированное согласие получили от всех пациентов до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

Участники

Подходящими для участия в исследовании считали пациентов со стабильной СН, находящихся на амбулаторном лечении, с функциональным классом (ФК) СН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) II или III, с фракцией выброса ЛЖ сердца 100 мл/мин и/или уровнем N-терминального промозгового натрийуретического пептида >400 пг/мл, при наличии ДЖ, определенного по уровню ферритина сыворотки крови <100 нг/мл или 100–300 нг/мл при условии сатурации трансферрина (СТФ) <20%, а также при уровне гемоглобина <150 г/л (все показатели определяли при скрининговом визите). Нижнюю границу уровня гемоглобина не устанавливали, однако лица с неотложной потребностью в гемотрансфузии были исключены из исследования. Все участники должны были быть способными пройти пробу с 6-минутной ходьбой. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, инфекцией, клинически подтвержденным онкологическим заболеванием на момент участия в исследовании, а также со значительно нарушенной функцией печени или почек были исключены. Верхнюю границу возраста не устанавливали. Детально все критерии включения/исключения представлены в рукописи, описывающей дизайн исследования [17].

Рандомизация

При исходном визите до назначения лечения у каждого пациента собирали клинический анамнез, проводили физикальное обследование, регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях, определяли ФК по NYHA, проводили пробу с 6-минутной ходьбой и оценивали качество жизни, связанное со здоровьем. Рандомизации достигали посредством использования центральной интерактивной системы с машинным речевым ответом для распределения пациентов в группы лечения и сведения к минимуму систематических ошибок отбора. Подходящие пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения внутривенно препарата железа или плацебо (изотонического раствора). Участники были стратифицированы по исследовательским центрам и уровню гемоглобина (две страты): лица с уровнем гемоглобина <120 г/л и >120 г/л; стратификация была включена в данное исследование, чтобы помочь объяснить исходное соотношение уровня гемоглобина в группах лечения.

Лечение и ослепление

Внутривенный препарат железа представлял собой раствор карбоксимальтозы железа (КМЖ) (Ferinject®/ Injectafer® Vifor Pharma). Препарат исследования вводили в виде болюсных (в течение не менее 1 мин) инъекций без разведения в дозе 10 или 20 мл КМЖ, что эквивалентно 500 или 1000 мг железа соответственно. Изотонический раствор (0,9% раствор натрия хлорида) применяли в качестве плацебо в соответствии с инструкцией к активной терапии.

Дозу препарата исследования (КМЖ или плацебо) подбирали с учетом массы тела и уровня гемоглобина пациента при скрининговом исследовании, на основании составленной схемы расчета дозы [17]. Это относится к режиму применения препарата как в фазе коррекции, так и в фазе поддерживающей терапии. Итоговые дозы КМЖ находились в интервале 500–2000 мг железа или эквивалентного объема раствора плацебо в фазе лечения (введение исходно и спустя 6 нед) и в дальнейшем в поддерживающей фазе в дозе 500 мг железа для КМЖ или эквивалентного объема раствора плацебо на каждом визите спустя 12, 24 и 36 нед в случае, если ДЖ сохранялся (критерии ДЖ повторно оценивали при каждом визите).

Каждое введение препарата исследования происходило после завершения всех необходимых связанных с исследованием оценок (включая оценку качества жизни и забор образцов крови).

КМЖ представляет собой жидкость темно-коричневого цвета, и это вещество нельзя незаметно заменить физиологическим раствором в качестве плацебо. Поэтому неослепленный исследователь центра (по меньшей мере, один врач), не вовлеченный в любые оценки эффективности и безопасности, отвечал за приготовление и введение препарата исследования в шприцах черного цвета с применением занавески или аналогичного метода для сохранения ослепленного статуса участника исследования. Результаты центральной лаборатории относительно маркеров метаболизма железа и уровня гемоглобина направляли только неослепленным сотрудникам центров, отвечавшим за анализ этих данных, для последующего подбора дозы и/или при необходимости решения вопроса о других вмешательствах.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования было изменение дистанции по результатам пробы с 6-минутной ходьбой от исходного значения на 24-й неделе.

Детали пробы с 6-минутной ходьбой представлены в протоколе (см. Дополнительные материалы онлайн) или в описании дизайна [17]. В целом участникам был рекомендован только легкий прием пищи и исключение тяжелых нагрузок за 2 ч до пробы с 6-минутной ходьбой, проведение которой планировали вскоре после завтрака (то есть рано утром) или ланча (то есть в ранний период после полудня). Все пробы проводили на прямом ровном участке коридора с твердым покрытием пола протяженностью не менее 25 м и точками разворота, обозначенными двумя стульями на каждом конце отмеренного расстояния. До начала выполнения пробы измеряли основные физиологические показатели в положении больного сидя после отдыха в течение 10 мин, также осуществляли оценку утомляемости по соответствующей шкале (оценку проводили с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, ранжируя ощущение утомления от 1 (отсутствие признака) до 10 (очень выраженная усталость). Участникам были даны инструкции ходить по обозначенному маршруту в привычном удобном режиме, стараясь, тем не менее, пройти максимально большое возможное расстояние за 6 мин. Лица, осуществляющие наблюдение за проведением пробы, неоднократно поощряли участников вербально. Пациентам разрешали отдыхать на стульях в процессе выполнения пробы, но призывали приступать к продолжению ходьбы, как только участник почувствует физическую способность

это сделать. Регистрировали дистанцию, пройденную пациентом за 6 мин до ближайшей метки. Старались, чтобы один и тот же исследователь центра наблюдал за всеми пробами с 6-минутной ходьбой.

Вторичные конечные точки включали изменения ФК по NYHA, общую оценку пациента (Patient Global Assessment – PGA), дистанцию пробы с 6-минутной ходьбой, показатели шкалы утомляемости и качества жизни, связанного со здоровьем (оценка по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – KCCQ), Европейскому опроснику качества жизни 5D EQ-5D), установленные на 6, 12, 24, 36 и 52-й неделе. Кроме того, оценивали следующие вторичные конечные точки, связанные с исходами, в которых для анализа госпитализаций в связи с СН смерть была цензурирована [17]:

- частота случаев любой госпитализации, частота случаев госпитализации в связи с любой сердечно-сосудистой причиной, частота случаев госпитализации по поводу ухудшения течения СН;
- время до первой госпитализации по любой причине, время до первой госпитализации в связи с любой сердечно-сосудистой причиной и время до первой госпитализации по поводу ухудшения течения СН;
- время до наступления смерти от любой причины, время до наступления смерти от любой сердечно-сосудистой причины, время до наступления смерти вследствие ухудшения течения СН.

Стандартизированные определения случаев смерти и госпитализации были разработаны членами независимого Комитета по клиническим конечным точкам исследования CONFIRM-HF (для получения детальной информации см. описание дизайна [17]). Все такие случаи регистрировали в течение всего периода исследования, и они были изучены Комитетом по клиническим конечным точкам.

Дополнительными конечными точками были изменения от исходного на 6, 12, 24, 36 и 52-й неделе клинических лабораторных показателей (гематологических, биохимических, статуса в отношении железа, кардиологических биомаркеров). Анализ безопасности включал серьезные и незначительные неблагоприятные события, оценку которых проводили до 52-й недели включительно.

Статистический анализ

Расчет размера выборки для исследования CONFIRM-HF был основан на ожидаемом

изменении дистанции пробы с 6-минутной ходьбой на 24-й неделе с учетом данных, представленных в исследовании FAIR-HF [18]. Среднее различие между группами для изменения дистанции пробы с 6-минутной ходьбой от исходного к 24-й неделе в исследовании FAIR-HF составило 29 м при стандартном отклонении (СО) 72 м. На основании этого допущения необходимый размер выборки для каждой группы составил 130 человек (то есть всего 260 пациентов), что было необходимо для выявления среднего значения эффекта терапии на уровне по меньшей мере 29 м на 24-й неделе с 90% мощностью с использованием α 0,05 (двусторонней). Размер выборки был увеличен до 150 пациентов в группе (всего 300) на случай утраты некоторых данных вследствие раннего прекращения исследования.

Первичный анализ эффективности был выполнен в соответствии с намерением использовать вмешательство (intention-to-treat – ITT) для всего массива данных, включая всех рандомизированных лиц, у которых начали применение терапии исследования и в отношении которых были получены данные о безопасности. Анализ пациентов проводили, учитывая группу лечения, к которой они принадлежали, то есть независимо от фактически получаемого лечения. Кроме того, был проведен дополнительный анализ с учетом данных о выполнении процедуры протокола исследования.

Первичная конечная точка эффективности – изменение дистанции пробы с 6-минутной ходьбой от исходного показателя до 24-й недели – включала условную оценку для пропущенных значений от лиц, которые на указанный момент были госпитализированы или умерли. Для госпитализированных пациентов в таком случае в анализ включали худший не нулевой результат пробы с 6-минутной ходьбой, полученный в ходе исследования. Для умерших включали значение «0». Первичный анализ эффективности выполняли с помощью модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения дистанции пробы с 6-минутной ходьбой от исходного показателя к 24-й неделе с коррекцией по исходному значению этой дистанции, уровню гемоглобина при скрининговом обследовании и по стране, участвующей в исследовании (Россия, Украина, Польша, а также другие страны Европы) для всего массива данных.

Дополнительные анализы проводили с учетом данных о выполнении процедуры протокола (то есть лиц, включенных в общий массив данных, но без значительных отклонений от выполнения

протокола исследования) и случаев наблюдения (без включения данных пациентов, которые на момент оценки были госпитализированы или умерли).

Отсутствующие данные по ФК на основании классификации NYHA для пациентов, умерших на момент оценки, включали с применением худшего возможного показателя, то есть классифицировали как «ФК V», а для пациентов, госпитализированных на момент запланированной оценки, определяли ФК IV СН. Пропущенные данные по PGA вследствие наступившей смерти больного вводили как «умер», а для госпитализированных – как «значительно хуже».

Для анализа непрерывных переменных вторичных конечных точек ANCOVA применяли модели повторных измерений, а для анализа дискретных переменных – политомную регрессию повторных измерений. Анализ «время-до-события» выполняли с помощью оценок Каплана-Мейера и логранговых критериев. Отношение рисков (ОР) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ) получали из пропорциональных моделей отношения рисков. Post hoc анализы чувствительности включали анализы «время-до-события» по композитным конечным точкам для смерти и любой первой госпитализации, смерти и первой госпитализации вследствие любой сердечно-сосудистой причины, смерти и первой госпитализации в связи с ухудшением течения СН. Последующие post hoc анализы чувствительности выполняли по вторичной конечной точке госпитализации вследствие ухудшения течения СН, используя модели отрицательной биномиальной регрессии, где были рассчитаны соотношения частоты случаев встречаемости между группами лечения с 95% ДИ и значениями p [18].

Анализ безопасности по суммарной статистике были выполнены для всего массива данных пациентов, которые получили по меньшей мере 1 дозу препарата исследования или плацебо. Последующее наблюдение для сбора ключевой информации по безопасности продолжалось до 30 сут после окончания исследования, то есть дольше, чем было необходимо для получения данных об эффективности. Данные пациентов анализировали, исходя из лечения, которое они реально получали.

Результаты

Всего было включено 304 пациента (группа КМЖ – 152 пациента и плацебо – 152 пациента) в 41 исследовательском центре 9 стран мира

(Австрия, Италия, Польша, Португалия, Россия, Испания, Швеция, Соединенное Королевство, Украина). Все рандомизированные пациенты получили по меньшей мере 1 дозу препарата исследования. Из 304 рандомизированных пациентов трое были исключены из общего массива данных для анализа эффективности в связи с отсутствием каких-либо оценок эффективности после получения исходных данных, однако они продолжили участие в исследовании (примечание: для этих трех случаев не было зафиксировано ни одного эпизода госпитализации или смерти). Исходные клинические и лабораторные показатели, а также применение различных кардиологических препаратов на момент включения в исследование были сопоставимы между двумя группами лечения.

Последующее наблюдение

Из 150 пациентов, распределенных для получения КМЖ, 29 (19,3%) не завершили протокол исследования, из них 12 (8,0%) умерли. Из 151 пациента, рандомизированного для получения плацебо, 24 (15,9%) не завершили протокол исследования, из них 14 (9,3%) умерли. Два пациента группы плацебо были утеряны в процессе последующего наблюдения. Один пациент группы КМЖ умер в период 30-дневного последующего наблюдения после полного завершения протокола исследования.

Первичная конечная точка

Исходные значения (среднее, СО) дистанции пробы с 6-минутной ходьбой были сопоставимы для групп лечения: 288 (СО 98) м в сравнении с 302 (СО 97) м соответственно для групп КМЖ и плацебо. На 24-й неделе в группе КМЖ отмечали увеличение дистанции пробы с 6-минутной ходьбой на 18 ± 8 м, тогда как в группе плацебо наблюдалось снижение этого показателя на 16 ± 8 м (в обоих случаях среднее $\pm$ ошибка среднего, полученные с помощью метода наименьших квадратов). Это привело к статистически значимому различию дистанции пробы с 6-минутной ходьбой на 24-й неделе для группы КМЖ в сравнении с группой плацебо на 33 ± 11 м (среднее значение по методу наименьших квадратов $\pm$ ошибка среднего; $p=0,002$).

Вторичные конечные точки

Применение КМЖ в сравнении с плацебо продемонстрировало достоверные преимущества в отношении показателя PGA, начиная с 12-й недели ($p=0,035$ на 12-й неделе, $p=0,047$ на 24-й

неделе и $p=0,001$ на 36-й и 52-й неделе), а также ФК по NYHA, начиная с 24-й недели ($p=0,004$ на 24-й неделе и $p<0,001$ на 36-й и 52-й неделе) (рис. 1А и 1В). С помощью модели повторных измерений достоверное улучшение также было отмечено в различиях изменений дистанции пробы с 6-минутной ходьбой на 36-й неделе (42 м; 95% ДИ 21-62; $p<0,001$) и 52-й неделе (36 м; 95% ДИ 16-57; $p<0,001$). Зарегистрировано статистически значимое снижение показателя утомляемости, начиная с 12-й недели ($p=0,009$ на 12-й неделе, $p=0,002$ на 24-й и 52-й неделе, $p<0,001$ на 36-й неделе), в группе КМЖ по сравнению с таковым в группе плацебо. Благоприятный эффект на качество жизни по данным общего показателя KCCQ наблюдали в группе КМЖ на 12, 36 и 52-й неделе ($p<0,05$ для всех сравнений). Показатель Европейского опросника 5D также продемонстрировал преимущества терапии КМЖ по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования, но статистической значимости это различие достигло только на 36-й неделе.

В ходе исследования 76 пациентов были госпитализированы по крайней мере один раз (группа КМЖ – 32 (21%), плацебо – 44 (29%) пациента). Анализ «время-до-события» продемонстрировал ОР 0,71 с 95% ДИ 0,45-1,12 ($p=0,14$) (табл. 1). Имели место 46 госпитализаций по любой причине в группе КМЖ и 69 в группе плацебо. Лечение КМЖ ассоциировалось со статистически значимым снижением риска госпитализации в связи с ухудшением течения СН на основании анализа «время-до-события», свидетельствующим об ОР 0,39; 95% ДИ 0,19-0,82 ($p=0,009$) (табл. 1, рис. 2). Частота случаев смерти от всех причин была сходной в обеих группах (группа КМЖ – 8,9; плацебо – 9,9 на 100 пациенто-лет с риском) (табл.).

При выполнении post hoc анализа чувствительности нами установлено, что комбинированный риск первой госпитализации вследствие ухудшения течения СН или смерти от любой причины был достоверно ниже в группе КМЖ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30-0,95; $p=0,03$) (табл. 1). Post hoc анализ чувствительности повторных событий по количеству госпитализаций вследствие ухудшения течения СН с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии подтвердил положительный эффект терапии КМЖ с соотношением частоты случаев развития 0,30; 95% ДИ 0,14-0,64; $p=0,0019$ по сравнению с показателем группы плацебо (итого 10 госпитализаций в связи с ухудшением течения СН

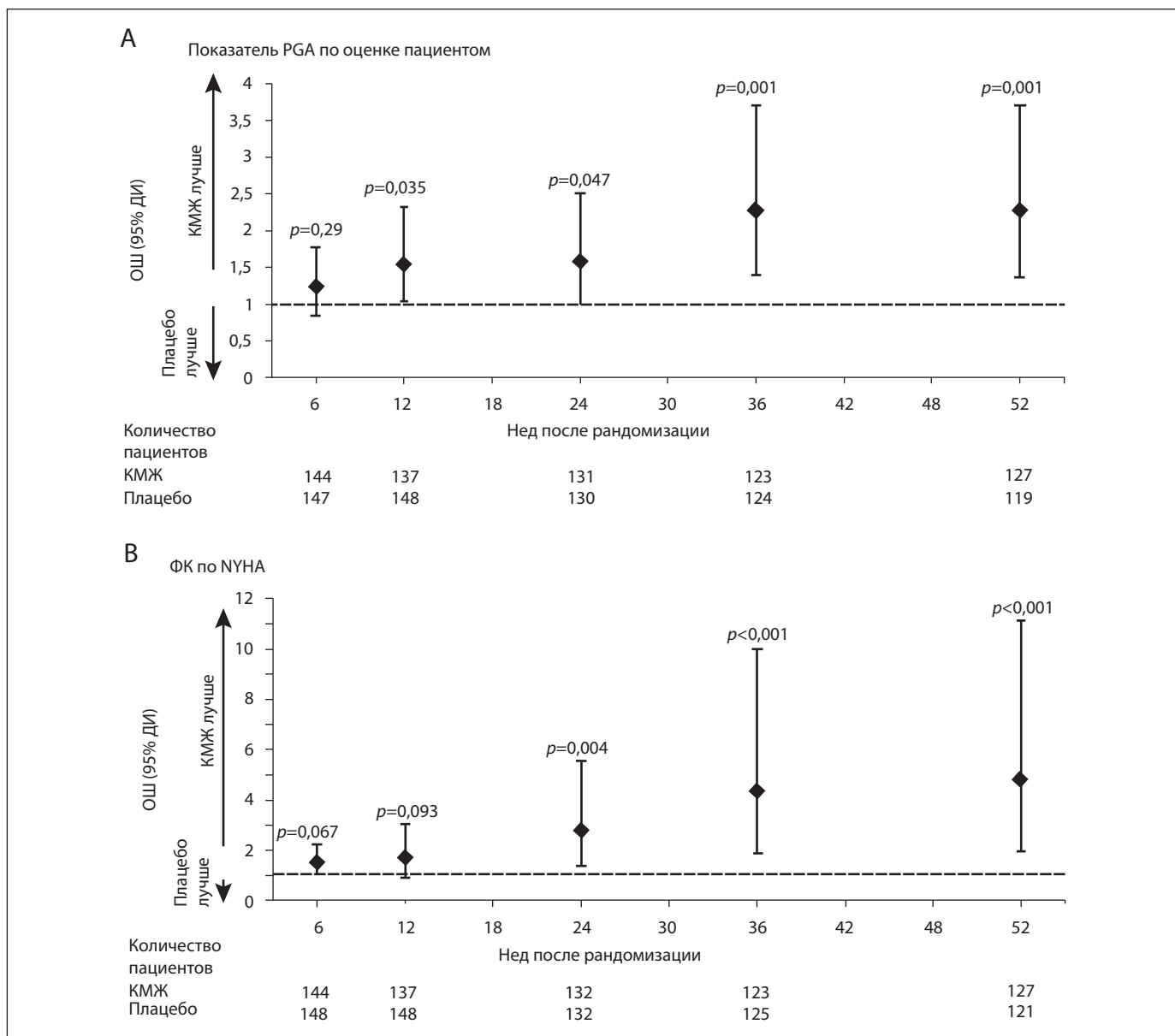


Рис. 1. Показатель PGA и ФК по NYHA в течение исследования (анализ всего массива данных)

Данные представлены как отношение шансов (ОШ) для PGA (А) и ФК по NYHA (В) для группы КМЖ по сравнению с плацебо и демонстрируют лучшие характеристики как PGA (А), так и для ФК по NYHA (В). На этих панелях значения p приведены для сравнения между двумя группами исследования, а вертикальные ограниченные линии указывают 95% ДИ.

в группе КМЖ и 32 – в группе плацебо в течение исследования).

Значения лабораторных показателей уровня ферритина в сыворотке крови, СТФ и гемоглобина продемонстрировали повышение в группе КМЖ на 24-й и 52-й неделе и статистически значимо отличались от таковых в группе плацебо (все $p < 0,001$). В целом средний эффект лечения в отношении уровня ферритина и СТФ (откорректированных по исходному значению) у пациентов, получавших КМЖ, по сравнению с группой плацебо составил 265 ± 19 нг/мл и $8,9 \pm 1,1\%$ на 24-й неделе и 200 ± 19 нг/мл и $5,7 \pm 1,2\%$ на 52-й неделе (все $p < 0,001$).

Анализ подгрупп

Во всех изученных подгруппах эффекты лечения сохранились. Было продемонстрировано стабильное улучшение дистанции пробы с 6-минутной ходьбой на фоне терапии КМЖ по сравнению с плацебо. Для большинства подгрупп не выявили статистически значимого различия (рис. 3). Там, где взаимодействие между подгруппами было статистически значимым, то есть в подгруппах с/без сахарного диабета ($p = 0,04$) и нарушенной/сохраненной функцией почек ($p = 0,038$), выраженность преимущества КМЖ над плацебо варьирует, но не отмечено разнонаправленного эффекта для любой из

Таблица. Случаи госпитализации и смерти (результаты всего массива данных)

Конечная точка или событие	КМЖ (n=150)		Плацебо (n=151)		Время до первого события ОР (95% ДИ)	Значение p
	Общее количество событий	Встречаемость /100 пациенто-лет с риском	Общее количество событий	Встречаемость /100 пациенто-лет с риском		
Смерть	12	12 (8,9)	14	14 (9,9)	0,89 (0,41–1,93)	0,77
Смерть в связи с любой сердечно-сосудистой причиной	11	11 (8,1)	12	12 (8,5)	0,96 (0,42–2,16)	0,91
Смерть в связи с ухудшением течения СН	4	4 (3,0)	3	3 (2,1)	1,39 (0,31–6,21)	0,67
Смерть в связи с другой сердечно-сосудистой причиной	7	7 (5,2)	9	9 (6,4)	0,81 (0,30–2,17)	0,68
Госпитализация	46	32 (26,3)	69	44 (37,0)	0,71 (0,45 –1,12)	0,14
Госпитализация в связи с любой сердечно-сосудистой причиной	26	21 (16,6)	51	33 (26,3)	0,63 (0,37–1,09)	0,097
Госпитализация в связи с ухудшением течения СН	10	10 (7,6)	32	25 (19,4)	0,39 (0,19–0,82)	0,009
Госпитализация в связи с другой сердечно-сосудистой причиной	16	13 (10,0)	19	15 (11,0)	0,91 (0,43–1,92)	0,81
Post hoc анализ						
Госпитализация или смерть	58	38 (31,2)	83	50 (42,1)	0,75 (0,49–1,14)	0,17
Госпитализация в связи с любой сердечно-сосудистой причиной или смерть	38	28 (22,1)	65	40 (31,9)	0,70 (0,43 –1,13)	0,14
Госпитализация вследствие ухудшения течения СН или смерть	22	18 (13,7)	46	33 (25,6)	0,53 (0,30–0,95)	0,03
Госпитализация вследствие сердечно-сосудистых причин или смерть	28	23 (17,7)	33	25 (18,3)	0,97 (0,55–1,70)	0,91
Госпитализация или смерть в связи с любой сердечно-сосудистой причиной	37	27 (21,3)	63	38 (30,3)	0,71 (0,43–1,16)	0,16

Встречаемость/100 пациенто-лет с риском рассчитана с применением количества пациентов с конечной точкой/событием, откорректированного по общей продолжительности экспозиции, при которой пациенты подвержены риску — до выявления первого события или до завершения исследования для участников, у которых не развивались события (цензурированы).

этих подгрупп. Исходно было предопределено деление на подгруппы, исходя из базового уровня ферритина 100 нг/мл. Однако количество пациентов в последней подгруппе оказалось очень небольшим (14 для группы КМЖ и 18 для группы плацебо), что привело к невозможности интерпретировать полученные результаты. Поэтому мы провели анализ в post hoc формате, используя для разделения группы показатель медианы исходного уровня ферритина (рис. 3).

В первичном анализе эффективности при коррекции по стране, в которой проводили исследование (Россию, Украину и Польшу рассматривали отдельно, остальные страны Европы объединили в один массив данных), не выявили статистически

значимого взаимодействия ($p=0,30$), что свидетельствует о постоянстве результата пробы с 6-минутной ходьбой на 24-й неделе без больших региональных отклонений.

Анализ безопасности

Общая частота случаев развития зарегистрированных исследователями неблагоприятных событий, серьезных неблагоприятных событий и неблагоприятных событий, которые ведут к прекращению участия в исследовании, была сходной в обеих группах.

Не было сообщений о развитии тяжелых аллергических реакций, связанных с лечением в ходе исследования. Среди пациентов, получавших КМЖ и сообщавших об ассоциированных с лечением неблагоприятных событиях, у двоих отмечали

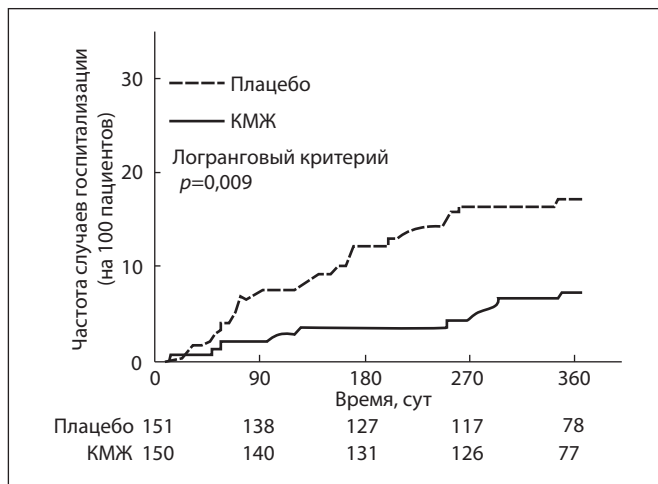


Рис. 2. Время до первой госпитализации в связи с ухудшением течения СН

Время до первой госпитализации в связи с ухудшением течения СН оценивали, применяя метод Каплана-Мейера, на общем массиве данных. Пациенты были цензурированы при наступлении смерти, завершении исследования или в момент досрочного прекращения участия.

изменение цвета кожных покровов в месте инъекции, у 4 — ощущение жара, и по одному — изменение цвета кожных покровов, аллергическую сыпь, высыпания на коже и эритему.

Не наблюдали различий между двумя группами лечения в отношении представленных исследователями неблагоприятных изменений лабораторных показателей.

Доза

В группе КМЖ среднее и медиана общей дозы соответствовали 1500 мг железа в течение однолетнего периода исследования с рангом дозы 500-3500 мг железа. Более 75% пациентов нуждались максимум в двух инъекциях КМЖ для коррекции и поддержания показателей железа.

Дискуссия

В исследовании CONFIRM-HF продемонстрировано, что лечение пациентов со стабильной симптомной СН с ДЖ внутривенным препаратом железа (КМЖ) приводит к стабильному улучшению функциональной способности по данным оценки пробы с 6-минутной ходьбой за однолетний период. Эти благоприятные результаты сохранялись для всех заранее определенных подгрупп, включая подгруппы наличия/отсутствия анемии. Благоприятные эффекты лечения КМЖ были подтверждены сопутствующим всему исследованию улучшением функционального статуса и качества жизни больных. Важно, что у пациентов, получавших КМЖ, отмечали достоверное снижение риска госпитализации в связи

с ухудшением течения СН за однолетний период последующего наблюдения. Продолжительная коррекция ДЖ посредством КМЖ сопровождалась хорошей переносимостью и профилем безопасности.

Актуальные руководства Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с СН рассматривают ДЖ как распространенную и имеющую клиническое значение сопутствующую патологию, осложняющую естественное течение заболевания, и рекомендуют активное выявление этого патологического состояния с помощью лабораторных показателей у всех больных с СН [2]. В то же время рекомендация по лечению ДЖ у таких пациентов относительно слабая, что в основном связано с недостаточностью основанных на принципах доказательной медицины данных, подтверждающих пользу терапии препаратами железа [2, 14]. В действительности существует только одно двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с выборкой среднего размера (FAIR-HF), в котором показаны благоприятные эффекты терапии внутривенным препаратом железа (КМЖ) на функциональный статус, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни у пациентов с ДЖ и СН в течение 6-месячного периода последующего наблюдения [18]. Вне всякого сомнения, для более жесткого уровня рекомендации по ДЖ как валидной терапевтической цели у больных с СН необходимы дополнительные тщательно разработанные и контролируемые исследования с более продолжительным периодом наблюдения. С этой целью и было спланировано и проведено исследование CONFIRM-HF.

Необходимо отметить, что результаты исследования CONFIRM-HF следует рассматривать как дополнительную, расширяющую существующие знания и клинически значимую информацию по уже известным данным в отношении следующих аспектов:

а) выбор другой и, в сравнении с исследованием FAIR-HF, более объективной конечной точки (изменение дистанции пробы с 6-минутной ходьбой) в целях использования более надежного метода оценки клинического статуса пациента с СН;

б) регистрация стабильного благоприятного эффекта при лечении КМЖ с приемлемым профилем безопасности при продолжительном наблюдении (то есть в течение 12 мес в сравнении с 6 мес или менее в предшествующих исследованиях);

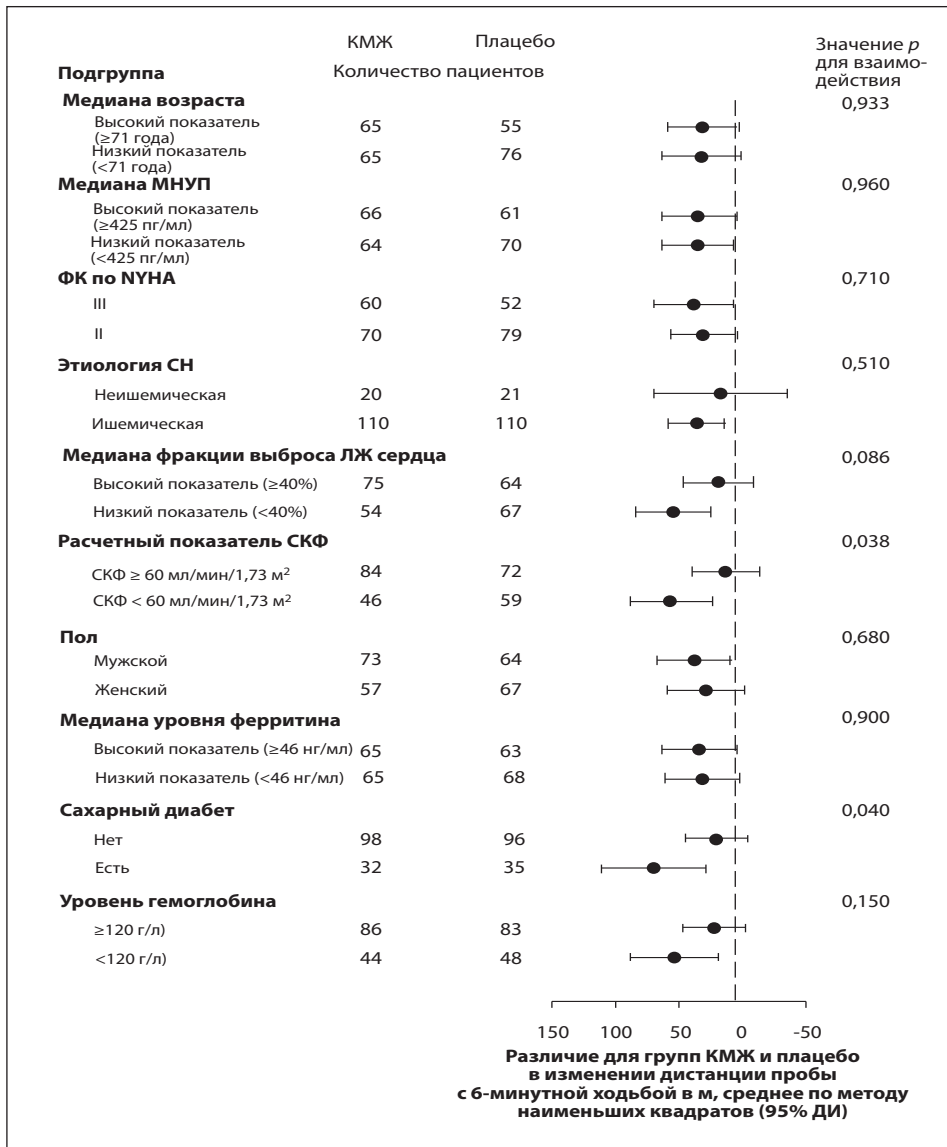


Рис. 3. Анализ в подгруппах для пробы с 6-минутной ходьбой

Представлены данные по изменению дистанции пробы с 6-минутной ходьбой от исходного к 24-й неделе, анализ проводили с помощью ANCOVA с каждой подгруппой в качестве ковариаты и лечением и взаимодействием между лечением и подгруппой в качестве ковариат. Средние значения для различий между группами КМЖ и плацебо, полученные методом наименьших квадратов, а также соответствующие 95% ДИ отражены для каждой подгруппы. Представлены также значения p относительно взаимодействия (лечения и подгрупп). МНУП – мозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

в) предоставление интересных данных о статистически значимом снижении риска госпитализации в связи с ухудшением течения СН;

г) предложение упрощенного и более клинически применимого метода терапии ДЖ с помощью КМЖ.

Все указанные аспекты будут кратко обсуждены ниже.

В исследовании FAIR-HF первичная конечная точка была основана на оценке ФК по NYHA и показателе PGA [18]. В исследовании CONFIRM-HF нами выбрано изменение дистанции пробы

с 6-минутной ходьбой в качестве первичной конечной точки, поскольку это более надежный метод оценки клинического статуса пациента с СН [21, 22]. Проба с 6-минутной ходьбой является хорошо отработанным, воспроизводимым методом оценки функциональной способности, чувствительным к изменениям симптомов, самостоятельно оцениваемых пациентом [22], который ранее многократно применяли в исследованиях по изучению СН для оценки эффектов различных вмешательств [23]. Мы ожидали, что посредством воздействия на ДЖ, который затрудняет транспорт кислорода и/или его утилизацию, мы могли бы улучшить толерантность пациентов к физическим нагрузкам [23]. В действительности наши результаты продемонстрировали, что лечение с помощью КМЖ достоверно улучшало функциональную способность пациентов. Благоприятные эффекты КМЖ отмечались уже на 6-й и 12-й неделе (сильная тенденция в пользу КМЖ), с достижением статистической достоверности различия на 24-й неделе и сохранением результата до конца однолетнего наблюдения. Выраженность эффекта лечения с помощью КМЖ на дистанцию пробы с 6-минутной ходьбой, превышавшая 30 м за послед-

ние 6 мес периода наблюдения, является надежным и клинически значимым результатом. В предыдущих исследованиях, посвященных вмешательствам, такие благоприятные эффекты наблюдали только при применении ресинхронизирующей терапии сердечной деятельности [23]. Важно, что увеличение дистанции пробы с 6-минутной ходьбой наблюдали во всех изученных подгруппах, включая пациентов с/без анемии, в отношении чего распространено традиционное мнение о связи неблагоприятных последствий

ДЖ с анемией. Кардиопульмональное тестирование с физическими нагрузками и оценкой максимального потребления кислорода является другим методом, применяемым для изучения функциональной способности при СН, который может предоставить даже более объективную информацию относительно переносимости физических нагрузок, чем проба с 6-минутной ходьбой. В настоящее время продолжается исследование с использованием этого метода (www.clinicaltrial.gov: EFFECT-HF, NCT01394562), которое сможет предоставить полноценную информацию о преимуществах внутривенной терапии препаратом железа (КМЖ) у пациентов с ДЖ и СН.

Больные, включенные в это исследование, представляют современную популяцию со стабильной систолической СН и оптимизированной медикаментозной терапией. Интересно, что по сравнению с исследованием FAIR-HF мы включили примерно эквивалентное количество пациентов с ФК по NYHA II и III (в сравнении с 18% больных с ФК по NYHA II в исследовании FAIR-HF) с более высоким показателем фракции выброса ЛЖ сердца (среднее 37 в сравнении с показателем исследования FAIR-HF, равным 32%). Преимущество отмечали независимо от клинической тяжести заболевания (что подтверждено отсутствием взаимодействия между ФК по NYHA, фракцией выброса ЛЖ сердца, уровнем мозгового натрийуретического пептида и эффектом терапии), которое в дальнейшем расширяет клиническое применение наших результатов.

В подгрупповых анализах сахарный диабет и нарушенная функция почек взаимодействовали с эффектами лечения. Тем не менее эти взаимодействия касались не направления эффекта, а только его выраженности (с более выраженным преимуществом у более тяжелых пациентов с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек). Интересно, что эти сведения могут обладать важным клиническим приложением, позволяя выявлять пациентов с СН, которые могут потенциально получить наибольшую пользу от внутривенной терапии препаратом железа. Недавно было продемонстрировано, что ДЖ является распространенным явлением среди пациентов с коронарным поражением артерий и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и независимо предсказывает неблагоприятный исход [9]. Пациенты с СН и дисфункцией почек склонны к развитию ДЖ, который часто сопровождается низкими значениями гемоглобина [24]. Терапия с применением внутривенных препаратов железа способна

благоприятно повлиять на эти угрожающие патологии. J.E. Toblli и соавт. [25] продемонстрировали, что у пациентов с анемией и СН при наличии ДЖ и дисфункции почек кратковременная внутривенная терапия препаратом железа приводила к достоверному улучшению функции почек. Однако с этой точки зрения полученные интригующие сведения могут быть рассмотрены только в качестве генераторов гипотезы, в дальнейшем требующей проверки в проспективных клинических исследованиях.

В этом исследовании благоприятные эффекты коррекции ДЖ с помощью КМЖ были также подтверждены выявленным улучшением показателей функциональной способности (ФК по NYHA, PGA, шкала утомляемости), а также качества жизни в течение всего периода исследования. Это особенно важно, поскольку, несмотря на установленное улучшение в ведении СН, симптомы сохраняются у значительной доли пациентов. Таким образом, в долгосрочной перспективе методы лечения с хорошей переносимостью и профилем безопасности, приводящие к уменьшению симптомов, являются крайне ожидаемыми.

При оценке новых методов терапии в отношении хронической СН ожидается, что они будут улучшать клинический статус и качество жизни пациентов, снижать риск декомпенсации (то есть госпитализаций в связи с ухудшением течения СН) и, наконец, увеличивать продолжительность жизни. В недавних работах исследователи наблюдали разительное снижение смертности у пациентов с хронической СН при параллельном повышении частоты случаев госпитализации в связи с ухудшением течения СН [26]. Поскольку госпитализация вследствие ухудшения течения СН всегда связана с неблагоприятным исходом и нарушением качества жизни пациента, а также создает экономическое бремя для общества [27], существует насущная потребность в ее профилактике. В этом контексте результаты исследования CONFIRM-HF, согласно которым лечение с помощью КМЖ ассоциировалось с достоверным снижением частоты случаев первой госпитализации в связи с ухудшением течения СН, являются особенно интересными. Дополнительный анализ, учитывающий все случаи госпитализации по поводу СН, демонстрирует даже более выраженный эффект с соотношением частоты (КМЖ в сравнении с плацебо) 0,30. Среди недавно представленных фармакологических методов лечения только ивабрадин [28] продемонстрировал такие результаты. Хотя не было

виявлено различий в количестве случаев смерти между группами, однолетнее последующее наблюдение может быть не адекватным по продолжительности для выявления какого-либо различия в смертности. Мы осознаем, что данное исследование не было спланировано изначально для изучения аспектов заболеваемости/смертности при терапии ДЖ с помощью КМЖ, но наши результаты представляют серьезное обоснование для того, чтобы такое исследование было проведено в ближайшем будущем.

Как и в предыдущих исследованиях [16, 18], популяция наших пациентов была определена на основании лабораторных биомаркеров ДЖ — ферритина и сатурации трансферрина. Тем не менее по сравнению с этими исследованиями мы использовали упрощенный режим применения КМЖ, недавно предложенный R. Evstatiev и соавт. [29], основанный на массе тела и уровне гемоглобина. Эти авторы продемонстрировали, что упрощенные режимы применения превосходят по эффективности подход расчета дозы по традиционной формуле A.M. Ganzoni [30] и имеют хороший профиль безопасности. В группе КМЖ медиана общей дозы препарата составила 1500 мг железа в течение однолетнего периода исследования (с рангом дозы 500–3500 мг железа), и более 75% пациентов нуждались максимум в двух инъекциях КМЖ для коррекции ДЖ и поддержания показателей железа в пределах нормальных значений. Кроме того, мы расширили накопленный ранее опыт терапии КМЖ больных с ДЖ без анемии, включающий пациентов с уровнем гемоглобина 95–135 г/л [18], поскольку в этом исследовании исключали только больных с уровнем гемоглобина более 150 г/л.

В большинстве последних исследований коррекцию ДЖ у пациентов с СН проводили внутривенными препаратами железа с положительными результатами. Так, возникает закономерный вопрос: будут ли отмечены сходные результаты при пероральной терапии? Этот непростой вопрос остается в настоящее время недостаточно изученным и не имеет ответа. Существует ряд предпосылок для преимущества внутривенных препаратов железа, и практичность представляется наиболее безоговорочной. Для компенсации ДЖ при СН, как правило, установлено на уровне, который превышает 1000 мг, необходимы несколько месяцев пероральной терапии с соответствующим риском плохой переносимости. В свою очередь,

при применении КМЖ, которую изучали в исследованиях FAIR-HF и CONFIRM-HF, наблюдали низкий риск развития неблагоприятных эффектов, и требовалось лишь несколько инъекций для лечения ДЖ (в исследовании CONFIRM-HF более 75% пациентов требовалось максимум две инъекции КМЖ для коррекции и поддерживающей терапии ДЖ). Недавно полученные экспериментальные данные демонстрируют нарушение регуляторных механизмов дуоденальных систем трансформации железа у животных с индуцированными СН и ДЖ [31]. В то же время абсорбцию железа никогда не изучали у пациентов с СН, и в целом неизвестно, насколько данный феномен, описанный у грызунов, будет играть роль в клиническом плане при СН. Также существует склонность к связи ДЖ при СН с воспалением, и выдвинута гипотеза о ведущей роли повышенного уровня гепсидина, который также блокирует всасывание железа. В последних исследованиях, тем не менее, сообщают скорее о низком уровне гепсидина у пациентов с СН и об отсутствии связи между провоспалительной активацией (подтвержденной по уровню циркулирующего интерлейкина-6) и уровнем гепсидина [13, 32, 33]. Есть только одно небольшое исследование, в котором показано преимущество внутривенной терапии препаратом железа по сравнению с пероральным назначением в отношении способности переносить физические нагрузки у пациентов с СН и ДЖ с анемией [34]. Однако анализ данных всего 18 участников не дает возможности сделать сколько-нибудь значимые заключения. Поэтому существует необходимость в оценке эффективности пероральной терапии у пациентов с СН и ДЖ в адекватном по размеру проспективном рандомизированном клиническом исследовании. Насколько нам известно, такое исследование запланировано.

В заключение необходимо отметить, что лечение стабильных симптомных пациентов с СН и ДЖ с помощью КМЖ в течение одного года приводит к стабильному улучшению функциональной способности, симптомов и качества жизни, а также может уменьшать количество случаев госпитализаций в связи с ухудшением течения СН.

Список литературы находится в редакции.

Український медичний вісник/Therapia,

№ 1, 2015 г. ■

UA/XMP/1215/0038

Комментарий

руководителя отдела сердечной недостаточности Национального научного центра
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины,
президента Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, профессора Л.Г. Воронкова

Представленный материал, посвященный описанию результатов мультицентрового исследования CONFIRM-HF, является весьма примечательным и важным для клиницистов, занимающихся оказанием помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пожалуй, впервые в результате апробации нового лечебного подхода к коррекции одного из видов сопутствующей патологии при ХСН (в данном случае — железодефицита) получен положительный результат в виде значимого улучшения тех «конечных точек», динамика которых имеет основополагающее значение для качества жизни таких пациентов, а именно — уровня физической работоспособности и риска возникновения клинической декомпенсации, влекущей за собой необходимость стационарного лечения. Весьма впечатляющие результаты представленного исследования еще раз (после сходных результатов ранее опубликованного испытания FAIR-HF) фокусируют внимание клиницистов на необходимости выявления и коррекции железодефицита при ХСН — вне зависимости от наличия у пациентов анемии, которая традиционно рассматривается как показание к лечению препаратами железа. При этом важно отметить, что выявление железодефицита и оценка его коррекции сегодня базируются на достаточно доступных лабораторных тестах (уровень ферритина в плазме и, в первую очередь, уровень насыщения трансферрина железом).

С другой стороны, вся история исследований в области проблемы железодефицита при ХСН — от установления его распространенности, клинического значения и до разработки клинически эффективного подхода к его коррекции в виде внутривенной терапии карбоксимальтозой железа (КМЖ) — является прекрасным примером результативности научного поиска в рамках современной клинической медицины. При этом необходимо сделать оговорку, что на данное время твердые доказательства благоприятного влияния препаратов железа на клиническое состояние пациентов с ХСН получены лишь относительно единственной его формы — внутривенной КМЖ.

Есть все основания предполагать, что энтузиазм практических врачей относительно вышеозначенного нового подхода к лечению пациентов с ХСН будет подкреплён его трансляцией в виде соответствующей терапевтической опции в текст новых рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества, выход которых ожидается в следующем 2016 году.

Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

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



передплатний індекс – 49291

Кораксан®

Ивабрадин 10-15 мг в сутки в 2 приема

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



КОРАКСАН® (Р/П № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (ЗАТВЕРДЖЕНО НАКАЗОМ МОЗ УКРАЇНИ № 432 ВІД 15.07.2015)).

Фармакотерапевтична група: Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ: C01EB17. Склад і лікарська форма*.

Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадину. **Кораксан 7,5 мг:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадину. Як допоміжну речовину містять лактозу. **Показання. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.** Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН.** Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. **Дози та спосіб застосування.** 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, які приймають івабрадин по 2,5 або 5 мг двічі на добу, 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 (у пацієнтів віком від 75 років – 2,5 мг двічі на добу). 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 (1/2 таблетки препарату Кораксан® 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 ЧСС залишається на рівні <50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС знижується до <50 уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідна ретельна увага до будь-якого компонента препарату. ЧСС у спокої <70 уд./хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск $<90/50$ мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синусова блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протиривкові препарати похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, азамолоні, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нефінавір, ритонавір) і нефазодол. Одночасне застосування з верапамілом або дилітаземом. Випитість, період годування груддю та жінок репродуктивного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **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 (таких як інфаркт міокарда або смерть внаслідок серцево-судинних подій). **Випірювання ЧСС.** Враховуючи можливість суттєвого колювання ЧСС, при призначенні ЧСС у стані спокою перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози у пацієнтів, які приймають івабрадин, слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або щодобовий 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 митовидної 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, порушеннями внутрішньошлуночкової провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом; пацієнтам з АВ-блокадою II 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 спокої знижується <50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити, або прийом препарату необхідно припинити, якщо ЧСС лишається <50 уд./хв або симптоми брадикардії тривають; **комбінація з блокаторами кальцевих каналів, які зменшують ЧСС** (верапамід, дилітазем), протипоказана; хворим на ХСН IV функціонального класу за NYHA: застосовувати з обережністю; **інсуліт:** не рекомендовано призначати хворим відрізу ж після перенесеного інсуліту; **візуальна функція:** з обережністю слід призначати івабрадин пацієнтам з пігментним ретинітом. **Запобіжні заходи при застосуванні:** артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю; фібриляція передсердь – кардіоаритмії: проводити ДС-кардіоверсію (як 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: АТ слід контролювати до складу препарату входить лактоза. **Взаємодії*.** Протипоказане одночасне застосування івабрадину та сильних інгібіторів СУР3А4; верапаміду і дилітазему. Не рекомендовано до застосування у комбінації з препаратами, що подовжують інтервал QT; інгібіторами СУР3А4 помірного дії, греїнфрутовим соком. Комбінації, які потребують **застережень при застосуванні:** салуретики (гіалізиди та петалові), інші інгібітори СУР3А4 помірного дії, стимулятори СУР3А4. **Фертильність. Випитість та лактація:** протипоказано. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами: можливе виникнення тимчасового порушення зору. **Побічні реакції*.** Дуже часто: Зорові феномени (фосфени). Часто: головний біль, розмитий зір, запаморочення, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистоль, неkontrolьований тиск, ФП. Нечасто: озноб, діарея, нудота, запор, біль у абдомінальному квадранті, запорошення, в'язкий слюняк, астения, втома, підвищення креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. **Рідко:** еритема, свербіж, кропив'янка, нудота, біль у животі. АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Передозування*.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Висновки*.** Івабрадин впливає виключно на ЧСС. Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполізацію синусового вузла та таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозозалежно знижує ЧСС. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Представити в Ас Лабораторі Серві в Україні: Київ, вул. Бугарно-Куярська, 24, тел: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com
*За детальнішою інформацією звертатися до повної інструкції для медичного застосування препарату.

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 SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

Інформація для розміщення в спеціалізованих изданиях, призначених для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.



Эффективность и безопасность ивабрадина в особых клинических ситуациях

В рамках научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль осветила особенности ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН).

— В структуре больных, госпитализированных по поводу ОСН, преобладают пациенты с острой декомпенсацией хронической СН — ХСН (более 80%). Чаще всего это пожилые лица с признаками бивентрикулярной СН. У каждого четвертого выявляется плохо леченная артериальная гипертензия. Для таких пациентов также характерно наличие коморбидных состояний, которые способствуют прогрессированию СН.

Значительная доля пациентов с ОСН имеют нарушение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). В связи с этим инотропные средства являются традиционным компонентом стратегии лечения ОСН. Раннее применение инотропов может быть целесообразным у больных с кардиогенным шоком или признаками низкого сердечного выброса, которые не отвечают на другие виды терапии.

Инотропная поддержка может стабилизировать состояние пациентов с риском гемодинамического коллапса либо послужить жизнеподдерживающим средством для проведения более радикальной терапии в будущем. В основе инотропной поддержки у больных с ОСН лежит использование избирательного стимулятора β -адренорецепторов миокарда добутина. Препарат обладает сильным инотропным действием и практически не влияет на альфа-адренорецепторы сосудов. Добутамин назначается в виде инфузий в дозе от 2,5 до 10-15 мкг/кг/мин. Неизбежным побочным эффектом применения высоких доз добутина является значительное повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

К сожалению, учащение сердечного ритма при коррекции недостаточности инотропной функции ЛЖ добутином приводит к ослаблению его инотропного эффекта (Asanoi et al., 1996).

Снижение ЧСС на фоне применения добутина (стимулятора β -адренорецепторов) путем бета-блокады приводит к эффекту «тяги-толкай» и является нецелесообразным.

Повышенная ЧСС в покое как прогностический фактор у больных с СН оказывает влияние на такие важные параметры, как потребление кислорода миокардом, ишемический порог миокарда (повышение ЧСС снижает ишемический порог), время диастолического наполнения, объем коронарного кровотока и др. Эффективный контроль ЧСС как фактора риска позволяет улучшить не только качество жизни, но и прогноз пациентов с СН.

Для практических врачей в качестве инструмента для достижения этой цели мы рассматриваем возможность применения ингибитора I_f -тока в синусовом узле — ивабрадина (Кораксан®), который эффективно предупреждает развитие тахикардии при инфузии добутина.

Концепция снижения и контроля ЧСС с использованием ивабрадина (Кораксан®) представляется совершенно иной, чем снижение ЧСС при назначении блокаторов бета-адренорецепторов (ББ). Действуя на синусовый узел и снижая только ЧСС, ивабрадин (Кораксан®) обеспечивает максимально продолжительную и эффективную диастолу. Препарат не только уменьшает работу сердца (потребность в кислороде), но и гораздо более существенно, чем ББ, увеличивает доставку кислорода

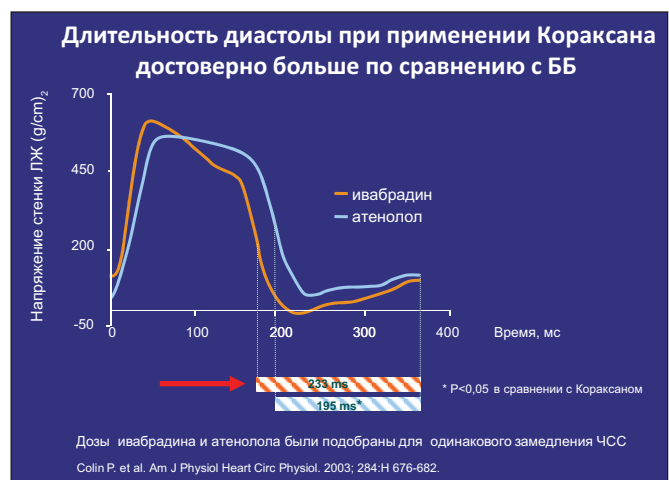


Рис. 1.

*В Украине зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказы МЗ Украины № 750 от 01.09.2010, № 318 от 28.04.2012). — Прим. ред.

за счет продолжительности диастолы (рис. 1), способствуя улучшению перфузии миокарда. С другой стороны, ивабрадин (Кораксан®) не влияет на сократительную способность миокарда, что позволяет увеличить ударный объем и сохранить сердечный выброс, обуславливая улучшение насосной функции сердца (рис. 2).

Следует также отметить, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов при ОСН перегружен ионами кальция, а при острой ишемии ситуация значительно усугубляется. Улучшение обмена кальция в саркоплазматическом ретикулуме при назначении ивабрадина способно улучшать функцию ЛЖ при такой причине СН, как микроэмболизация у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Кроме того, ивабрадин улучшает сопряжение сокращения сердца и реакции сосудов у пациентов с ХСН (J.-C. Reil et al., 2013).

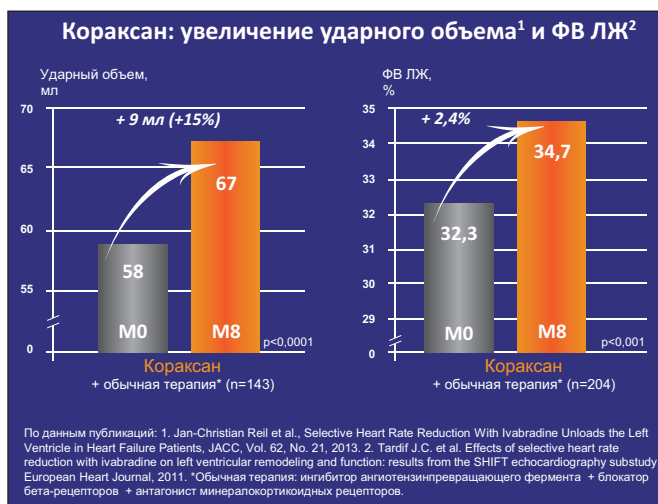


Рис. 2.

Эффективность и безопасность комбинированного применения ивабрадина и добутамина у больных с ОСН в последние годы активно изучаются в ходе клинических исследований. В одном из них приняли участие 73 пациента с ОДСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35% и синусовым ритмом, которые нуждались в инотропной поддержке. Участникам выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ. Инфузия добутамина проводилась с постепенным 6-этапным повышением дозы (от 5 до 15 мкг/кг/мин). Одновременно с началом инфузии добутамина пациенты получали ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки, причем 29 больным назначали только ивабрадин, а 15 пациентов дополнительно получали ББ. Результаты исследования показали, что независимо от повышения дозы добутамина применение ивабрадина обеспечивало сохранение исходного уровня ЧСС (82-83 уд/мин) по сравнению с контрольной группой (81-101 уд/мин) и не уступало по эффективности использованию ББ (75-88 уд/мин) (Cavus et al., 2013).

В 2014 г. также было проведено исследование новой терапевтической стратегии совместного введения

добутамина и ивабрадина при постишемической ОСН. Тщательно изучив изменения производительности ЛЖ (кривые давления/объема, показатели центральной гемодинамики) при введении добутамина совместно с ивабрадином, авторы пришли к выводу о том, что такая терапия позволяет достичь восстановления функции ЛЖ без нарушения эффективности его работы (Bakrehaug et al., 2014).

Результаты комбинированного применения ивабрадина и добутамина при ОСН/ОДСН

На базе Регионального центра скорой медицинской помощи совместно с сотрудниками Днепропетровской медицинской академии было проведено исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности комбинированного применения ивабрадина и добутамина по сравнению со стандартной терапией у больных с ОСН ишемической и неишемической этиологии, требующих инотропной поддержки. Данная научная работа была основана на следующих клинических предпосылках.

- У больных с передним ОИМ и ранней систолической дисфункцией добавление ивабрадина к метопрололу в сравнении с дальнейшей титрацией дозы метопролола приводило к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ и снижению уровня NT-proBNP к концу госпитального периода (Е.Н. Амосова и соавт., 2012).

- Терапия ивабрадином регос у пациентов с ОИМ безопасна и позволяет эффективно снизить ЧСС.

- Прием ивабрадина ассоциировался с более быстрым регрессом острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) и меньшей вероятностью образования острой аневризмы ЛЖ.

- У пациентов с ОИМ и сопутствующей ОЛЖН применение ивабрадина приводило к увеличению SpO_2 , снижению вероятности постинфарктной стенокардии и желудочковых нарушений ритма сердца (А.Н. Пархоменко и соавт., 2012).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом лечебного учреждения, имело сравнительный открытый нерандомизированный характер и включило 40 пациентов с ОИМ и ОСН. Из них 22 участника получали базисную терапию, а 18 дополнительно назначался ивабрадин (Кораксан®). Кроме того, в исследование включили 18 больных с ОДСН с показаниями к применению добутамина, часть из которых ранее получали ББ. 11 пациентам с ОДСН была назначена базисная терапия, а 8 дополнительно получали ивабрадин. Помимо клинического обследования и выполнения ЭКГ, участникам также проводили мониторирование ЭКГ (прикроватный монитор с интервальной записью ЭКГ) и эхокардиографию в 1, 7 и 21-й день заболевания.

Средний возраст участников контрольной группы составил 61,7 года, а в группе ивабрадина — 59,9 года. Доля пациентов мужского пола в группе базисной терапии и в группе ивабрадина составила 83 и 85% соответственно. Артериальная гипертензия наблюдалась у 53 и 60%, сахарный диабет — у 15 и 17%, ИМ — у 18 и 15%, ХСН — у 13 и 15%, курение — у 46 и 44% участников контрольной и группы с дополнительным применением ивабрадина соответственно. Такие характеристики пациентов, как локализация ИМ, время от начала симптомов ОИМ до госпитализации, систолическое артериальное давление (АД) и ФВ ЛЖ в первые сутки, были сопоставимы в обеих группах. Исходные показатели ЧСС в группе базисной терапии и в группе ивабрадина составили $95,6 \pm 12,7$ и $98,9 \pm 11,8$ уд/мин.

Ивабрадин назначался в первые сутки госпитализации в дозе 5 мг 2 раза в день одновременно с решением об инотропной поддержке. При необходимости (12 пациентов, 21% всех участников) дозу препарата увеличивали до 7,5 мг/сут 2 раза в день. Терапия ивабрадином продолжалась в течение всего периода госпитализации и рекомендовалась в аналогичных дозах при выписке.

Терапию ББ приостанавливали у всех ранее получавших ее пациентов в связи с развитием ОСН и необходимостью инотропной поддержки и возобновляли не ранее, чем через 48 ч после стабилизации состояния больного, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2009 г. (в среднем через 2,5 суток после окончания инфузии инотропов). При возобновлении терапии в течение первых 3–5 суток применялись ББ короткого действия с последующим переходом на ББ суточного действия. Титрование дозы ББ проводилось без уменьшения дозы ивабрадина. Базисная терапия включала тромболитики, аспирин, тиенопиридины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и статины.

В результате назначения ивабрадина уже к концу первых суток исследования наблюдалась позитивная динамика показателей ЧСС (рис. 3). У пациентов с ОИМ в группе базисной терапии при назначении добутина в дозе 5, 10 и 15 мкг/кг/мин средняя ЧСС составила $106,8 \pm 15,6$; $108,7 \pm 16,7$ и $115 \pm 14,5$ уд/мин соответственно. В группе ивабрадина при аналогичных дозах добутина ЧСС составила $89,8 \pm 10,8$; $84,5 \pm 12,6$ и $85,5 \pm 10,7$ уд/мин соответственно. У пациентов с ОДСН в группе базисной терапии при назначении добутина в дозе 5 и 10 мкг/кг/мин ЧСС составила $91,4 \pm 11,0$ и $105,3 \pm 12,9$ уд/мин соответственно. В группе ивабрадина при аналогичных дозах добутина ЧСС составила $81,2 \pm 8,9$ и $83,7 \pm 7,7$ уд/мин соответственно. Следует отметить, что пациенты с ОДСН не требовали столь значительной инотропной

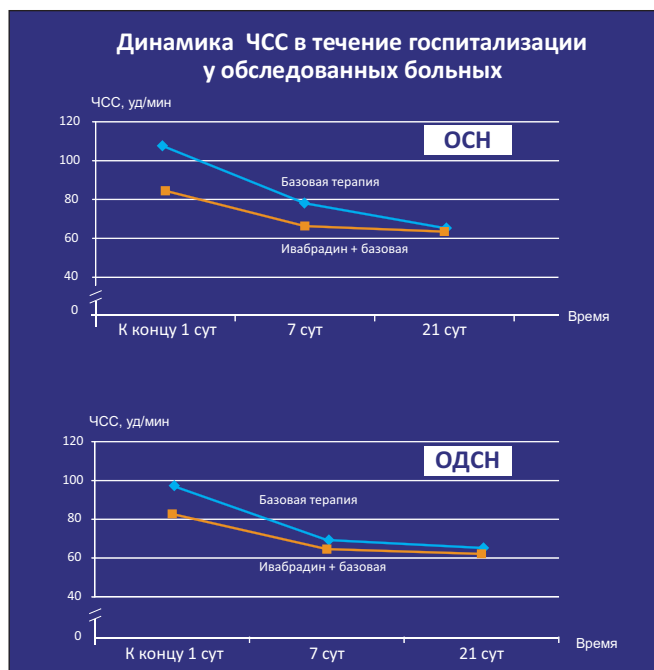


Рис. 3.

поддержки, как больные с ОИМ. Тем не менее уже при дозе добутина 10 мкг/кг/мин ивабрадин обеспечивал значительное снижение ЧСС.

Как известно, у пациентов с ХСН замедление синусового ритма может вызывать различные типы аритмий. Кроме того, при использовании высоких доз добутина у пациентов может развиваться фибрилляция предсердий (ФП). В данном исследовании при снижении ЧСС на фоне дополнительного назначения ивабрадина эпизодов ФП не наблюдалось. В группе базисной терапии, напротив, было выявлено по 2 эпизода ФП среди пациентов с ОСН и ОДСН. У больных с ОСН, получавших базисную терапию, развитие ФП потребовало снижения дозы или прекращения инфузии. Эпизодов брадикардии в группе ивабрадина не отмечалось.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

- Совместное применение ивабрадина и добутина у больных с ОСН и ОДСН с сохраненным синусовым ритмом, требующих инотропной поддержки, является эффективной терапией.
- Результаты клинических исследований продемонстрировали безопасность такой комбинации препаратов у пациентов с ОСН и ОДСН.
- У больных, получивших терапию ивабрадином и добутином в острый период, в дальнейшем рекомендуется сохранение терапии ивабрадином.
- В данной группе пациентов также рекомендуется назначение/возобновление и титрование дозы ББ дополнительно к терапии ивабрадином после гемодинамической стабилизации пациента.

Подготовил Игорь Кравченко ■

Смертность, ассоциированная с приемом дигоксина: метаанализ

*S. Vamos, J.W. Erath, S.H. Hohnloser
Europ. Heart J., 2015, v. 36*

Соответствующий метаанализ проведен в связи с имеющими место противоречивыми данными, которые касаются влияния длительного приема дигоксина пациентами с фибрилляцией предсердий (ФП) и с сердечной недостаточностью (СН) на их смертность. Авторами обработаны данные англоязычной литературы по вышеуказанной теме за период 1993-2014 гг. В результате отобрано 19 репрезентативных исследований, отвечающих соответствующим методологическим требованиям, которые охватили в общей сложности 326 426 больных. Во всей указанной когорте пациентов факт приема дигоксина был сопряжен с увеличением риска смерти на 21% ($p < 0,01$). Среди больных с ФП ($n = 235047$) применение дигоксина ассоциировалось с еще более выраженным (на 29%) повышением смертности по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат ($p < 0,01$). В когорте

больных с СН ($n = 91379$), включающей как лиц с ФП, так и пациентов с синусовым ритмом, увеличение смертности, сопряженное с приемом дигоксина, оказалось менее выраженным (на 14%), однако также статистически достоверным.

Авторы резюмируют, что метаанализ всех доступных ныне источников данных демонстрирует ассоциацию приема дигоксина с увеличением риска смерти, особенно среди пациентов с ФП.

Комментарий

В течение последних полутора десятилетий накопилось достаточно данных, полученных как в observationalных, так и в рандомизированных исследованиях, поддающих сомнению безопасность применения дигоксина. Так, в недавно выполненном крупнейшем ретроспективном исследовании TREAT-AF, охватившем более 122 тыс. больных с ФП, наличие в схеме лечения дигоксина ассоциировалось с достоверным увеличением смертности по данным мультивариантного анализа, в том числе и после «уравнивания» (propensity matching) групп

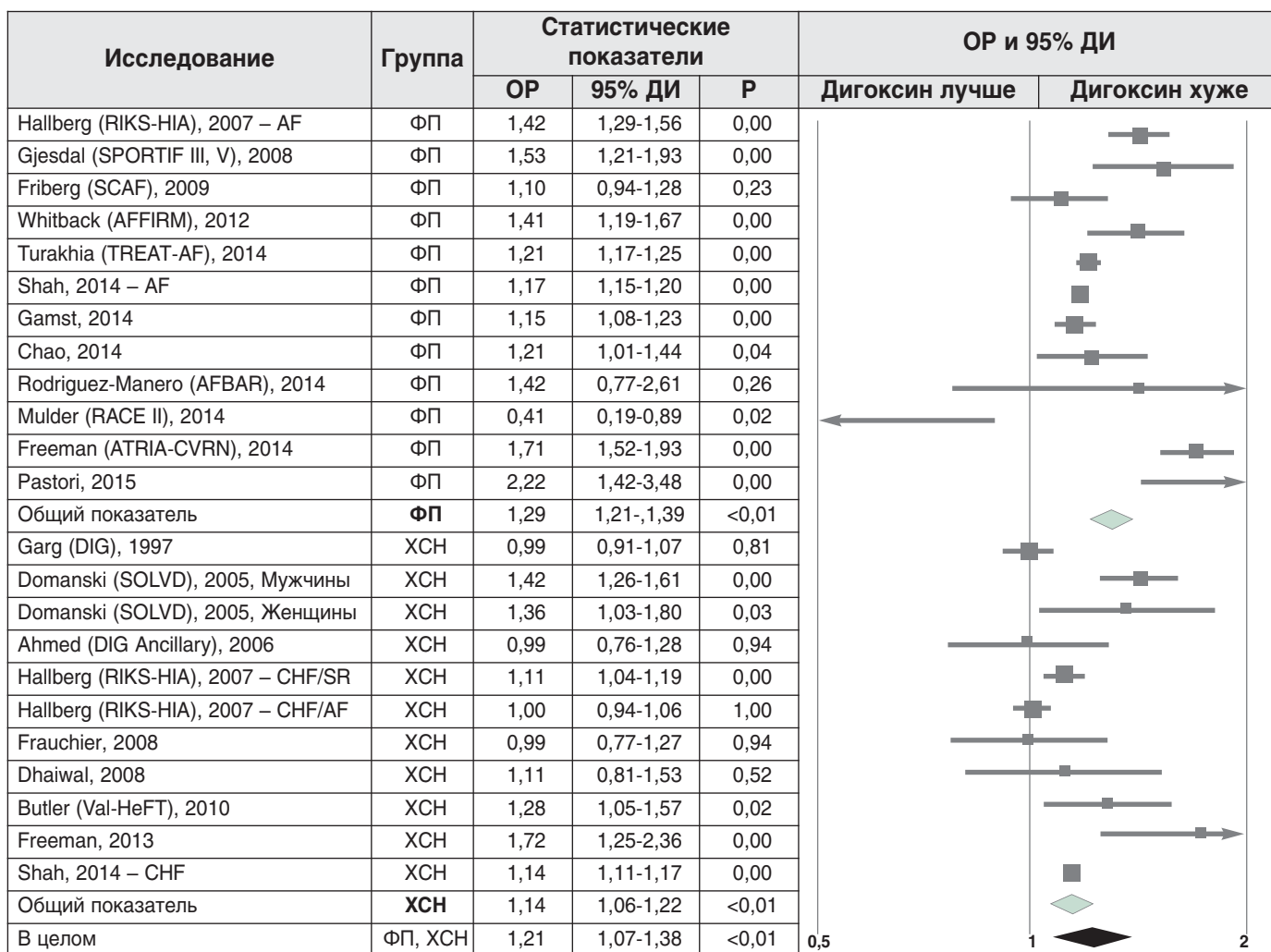


Рис. Результаты метаанализа влияния дигоксина на смертность при ФП и ХСН

приема-неприема дигоксина по исходным клинико-демографическим параметрам (M. Turakhia et al., 2014). Аналогичные результаты были получены в недавних, проведенных с соблюдением современных методологических требований, исследованиях пациентов с хронической СН – ХСН (J. Treeman et al., 2013; M. Shahn et al., 2014).

Результаты вышеуказанного метаанализа, высокий методологический уровень которого нельзя подвергнуть сомнению, со всей очевидностью иллюстрируют тезис «старых» авторов о дигоксине как «обоюдоостром оружии» и поднимают вопрос о целесообразности проведения соответствующих масштабных проспективных рандомизированных исследований, особенно у больных с ФП. Изначально присущая дигоксину узость терапевтического окна усугубляется риском жизнеугрожающего повышения его концентрации в крови (в исследовании DIG >1,2 нг/мл – потенциально «летальная») на фоне свойственных ему лекарственных взаимодействий (амиодарон, дронадарон, верапамил и др.) и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, что наблюдается у 36-50% пациентов с ХСН, у существенной части больных с ФП и сопутствующей артериальной гипертензией и/или диабетической нефропатией, а также в пожилом возрасте. Сложность учета всех факторов, которые могут влиять на плазменную концентрацию дигоксина, демонстрирует необходимость мониторинга последней на фоне назначения данного препарата, что, к сожалению, трудно реализовать в широкой практике, не говоря о таковой в нашей стране.

Так или иначе, ныне существующая база данных о безопасности длительного использования дигоксина свидетельствует в пользу крайне взвешенного подхода к его назначению и дозированию – как препарата второго ряда при ФП (который может, при крайней необходимости, дополнять базовый контроль частоты желудочкового ритма β-адреноблокатором) и как лекарственного средства третьего ряда при синусовом ритме в качестве альтернативы ивабрадину в случае непереносимости последнего.

Предварительные результаты исследования OPERA-HF: депрессия ассоциируется с 5-кратным повышением риска смерти у пациентов с СН

Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC), Seville, Spain, 23-26 May 2015

Больные с СН подвержены повышенному риску повторных госпитализаций и смерти. Около 25% госпитализированных пациентов с СН в течение месяца повторно госпитализируют по различным

причинам. В течение года после госпитализации большинство больных с СН переносят одну или более повторных госпитализаций, а около половины умирают. Одним из предикторов смерти при СН является депрессия. Однако до настоящего времени предполагалось, что связь депрессии и смертности обусловлена более тяжелой СН и коморбидными состояниями в данной группе пациентов.

Целью исследования OPERA-HF стало более детальное изучение влияния социальных, психологических и физических факторов на заболеваемость и смертность у ранее госпитализированных больных с СН, в том числе влияния депрессии на частоту повторных госпитализаций и смертности.

Методы. OPERA-HF является обсервационным исследованием, в котором принимают участие госпитализированные пациенты с СН. Депрессия оценивалась с помощью опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D), а коморбидные состояния – с помощью индекса коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index – CCI). Степень тяжести СН определялась по уровню NT-proBNP. Средний период наблюдения составил 302 дня.

Результаты. По данным опросника HADS-D, у 103 больных отсутствовала депрессия, у 27 пациентов отмечалась легкая депрессия, а у 24 больных – умеренная или тяжелая депрессия. В течение периода наблюдения летальный исход наступил у 27 участников. У пациентов с умеренной или тяжелой депрессией риск смерти повышался в 5 раз по сравнению с больными, у которых наблюдалась легкая депрессия. Умеренная/тяжелая депрессия оставалась важным предиктором общей смертности даже после коррекции на такие факторы, как пол, возраст, артериальная гипертензия, тяжесть СН и коморбидные состояния. У пациентов с низким показателем по шкале HADS-D риск смерти снижался на 80%.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что депрессия в значительной степени ассоциируется со смертностью в течение года после выписки при госпитализации по поводу обострения СН. Кроме того, связь между депрессией и смертностью не зависит от тяжести СН или наличия коморбидных состояний. Авторы также предполагают, что такое влияние депрессии будет сохраняться и через год после госпитализации по поводу СН. Таким образом, врачи должны проводить скрининг депрессии у больных с СН и учитывать указанное состояние как негативный прогностический фактор. Ранняя диагностика и борьба с депрессией может снизить смертность пациентов с СН.

Влияние комбинации блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина (LCZ696) на риск смерти больных с СН по сравнению с эналаприлом

Akshay S. Desai, John J.V. McMurray, Milton Packer et al.

Europ. Heart J., 2015 Aug 7; 36(30)

Препарат LCZ696, представляющий собой комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина, снижал общую смертность у пациентов с ХСН по сравнению с эналаприлом в исследовании PARADIGM-HF.

Целью настоящего анализа было более детальное изучение влияния LCZ696 на смертность больных с СН.

Методы. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF приняли участие 8399 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$. Больным проводилось лечение в соответствии с рекомендациями. Медиана наблюдения составила 27 мес.

Результаты. Большинство смертей были обусловлены кардиоваскулярными причинами (80,9%). Риск смерти вследствие кардиоваскулярных причин был значительно снижен у пациентов, получавших LCZ696 (отношение риска [ОР] 0,80; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-0,89; $p < 0,001$). Кроме того, при назначении LCZ696 у больных снижалась частота внезапной сердечной смерти (ВСС) (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,94; $p = 0,008$), а также смерти вследствие утяжеления течения СН (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64-0,98; $p = 0,034$) по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл. Частота смерти вследствие инсульта или инфаркта миокарда, а также смерти, обусловленной кардиоваскулярными причинами, была низкой и сопоставимой в обеих группах.

Выводы. Повышение тяжести СН и ВСС являются причинами большинства кардиологических смертей. LCZ696 превосходил эналаприл в снижении ВСС и предотвращении ухудшения симптомов СН.

Применение мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в терапии тяжелой ишемической СН

Anders Bruun Mathiasen, Abbas Ali Qayyum 1, Erik Jorgensen et al.

Europ. Heart J., 2015, v. 36

Перспективным методом лечения больных с тяжелой ишемической СН является регенеративная терапия с помощью мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Однако эффективность данного метода требует подтверждения в крупных

рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Целью исследования MSC-HF было изучить эффекты интрамиокардиального введения собственных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у пациентов с тяжелой ишемической СН.

Методы. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MSC-HF приняли участие 60 больных с тяжелой ишемической СН II-III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $< 45\%$. Возраст участников составил от 30 до 80 лет. Пациентов разделили на две группы в соотношении 2:1 для получения интрамиокардиальных инъекций собственных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга или плацебо соответственно. В качестве первичной конечной точки исследования рассматривалось изменение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ), измеряемое в течение 6 мес наблюдения.

Результаты. В группе лечения период наблюдения завершили 37 участников, а в группе плацебо — 18. Через 6 мес наблюдения в группе лечения снижение КДО ЛЖ составило -7,6 мл (95% ДИ от -11,8 до -3,4; $p = 0,001$). В группе плацебо данный показатель, напротив, повысился в среднем на 5,4 мл (95% ДИ -0,4-11,2; $p = 0,07$). Разница между группами составила 13,0 мл (95% ДИ 5,9-20,1; $p = 0,001$). В группе терапии также наблюдалось улучшение таких показателей, как ФВ ЛЖ (на 6,2%), ударный объем (на 18,4 мл) и масса миокарда (на 5,7 г). Изменений ФК по NYHA и показателей теста с 6-минутной ходьбой не наблюдалось. Побочных эффектов терапии не было выявлено.

Выводы. Интрамиокардиальное введение собственных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга является безопасным и улучшает функцию миокарда у больных с тяжелой ишемической СН. ■

Новини Конгресу із серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (HFA-ESC)

Конгрес із серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (HFA-ESC) відбувся із 28 серпня по 2 вересня 2015 р. у м. Лондоні (Велика Британія) і мав рекордну кількість учасників — 32 758. Делегатами конгресу стали експерти кардіологічного профілю з багатьох країн світу. Упродовж 5 днів заходу були представлені 28 доповідей у сесії Hot Line, результати 18 клінічних досліджень, 18 доповідей реєстру, 5 нових рекомендацій з лікування, а також 4533 тези.

До пропонованого огляду було включено найбільш цікаві дослідження впливу нових лікарських засобів на прогноз пацієнтів при хронічній серцевій недостатності (ХСН), гострій серцевій недостатності (ГСН), а також клініко-прогностичного значення таких факторів, як рівні мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), D-димера та ін. Крім того, наведено дані дослідження щодо впливу імплантованих пристроїв телемоніторингу (OptiLink HF) та ефективності адаптивної сервовентиляції (ACB) при нічних порушеннях дихання (SERVE-HF).

Професор G. Filappatos (Афіни, Греція) представив результати міжнародного багатоцентрового дослідження APTS-HF, у якому порівнювали ефективність еплеренону і нового селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (AMP) — фінренону, якому властива більша афінність до останніх, судячи з даних раніше виконаних фармакологічних досліджень. У подвійному сліпому рандомізованому випробуванні APTS-HF узяли участь 1055 пацієнтів із хронічною систолічною ХСН в поєднанні з цукровим діабетом або хронічною хворобою нирок. У якості першорядної кінцевої точки розглядалося зниження рівня циркулюючого NT-proBNP через 90 днів лікування більш ніж на 30% від початкового рівня, у якості другорядної — комбінована точка досягнення таких клінічних «подій», як смерть від будь-якої причини, кардіоваскулярна госпіталізація або невідкладне надання допомоги у зв'язку з

погіршенням перебігу СН. У той час як у групі еплеренону використовувалися дози 25-50 мг, пацієнти, що приймали фінренон, були розподілені на групи залежно від титрування доз препарату: від 2,5 до 5 мг (n=172), від 5 до 10 мг (n=163), від 7,5 до 15 мг (n=167), від 10 до 20 мг (n=169) і від 15 до 20 мг (n=163).

Поряд з тим, що ступінь вираження зниження рівня NT-proBNP після 3 міс лікування в порівнюваних групах пацієнтів виявився співставним, частота досягнення комбінованої клінічної точки була достовірно нижчою у пацієнтів, що приймали фінренон (за винятком найбільш низьких доз, тобто 2,5-5 мг). Прийом фінренону в дозах 10-20 мг асоціювався зі зниженням смертності від будь-яких причин на 86% і частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинних причин — на 67% порівняно з еплереноном. При цьому частота зареєстрованих побічних ефектів у групах еплеренону і фінренону значуще не відрізнялася.

Обнадійливі результати цього пілотного дослідження стали підставою для планування відповідного майбутнього великого випробування фінренону — FINESSE-HF, до якого передбачається включити понад 3 тис. пацієнтів з патологією, аналогічною такій у дослідженні APTS-HF.

Як повідомив **професор Michael Bohm**, аналіз даних пацієнтів з СН, яким було встановлено пристрій, що попереджав лікарів про наявність перевищення порогу рідини в грудній клітці, не показав достовірного зменшення частоти госпіталізацій внаслідок серцево-судинних (СС) подій або покращення виживаності протягом середнього періоду спостереження (23 міс) порівняно з іншими хворими, які отримували стандартну терапію. У дослідження включали пацієнтів будь-якої статі, з нещодавно імплантованими чи заміненими одно-, двокамерними кардіовертерами-дефібриляторами (ICD) або з кардіоресинхронізуючою терапією (CRT), або з іншими пристроями.

Хворі мали II та III функціональний клас (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\leq 35\%$. Усі пацієнти отримували оптимальну фармако-терапію СН. Додатковим критерієм включення відповідали хворі з потенційно високим ризиком декомпенсації СН (госпіталізація з приводу декомпенсації СН за останні 12 міс, посилення діуретичної терапії протягом останніх 30 днів, підвищення рівня передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) упродовж останніх 30 днів >400 пг/мл або мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) >400 пг/мл (<50 років), >900 пг/мл (50-75 років), >1800 пг/мл (>75 років). У дослідження не включали пацієнтів із тяжкою недостатністю нирок, що потребують гемодіалізу, з підвищенням рівня креатиніну $>2,5$ мг/дл, а також пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) з тяжким та дуже тяжким перебігом. Первинна кінцева точка дослідження OptiLink HF була комбінованою: смерть від усіх причин або незапланована госпіталізація з приводу СС-подій. Дослідники аналізували час до моменту виникнення першої події з дня імплантації пристрою до візиту через 18 міс. Вторинними кінцевими точками були смерть від усіх причин, госпіталізація з приводу СС-причин, госпіталізація з приводу декомпенсації СН, смерть від СС-причин, а також госпіталізації з будь-яких причин впродовж періоду спостереження. Після імплантації ICD- та CRT-пристроїв пацієнтів розподілили на тих, стосовно яких була можливість моніторингу рідини в грудній порожнині (група ON; $n=505$ пацієнтів інтервенційної групи), і тих, для яких така можливість була відсутня ($n=497$ пацієнтів контрольної групи). Середній вік хворих становив 66 років, 80% пацієнтів були чоловічої статі. За період спостереження 59 хворих інтервенційної групи і 63 пацієнти контрольної групи померли. В 1748 випадках перевищення порогу накопичення рідини відбулося у 80% ($n=505$) хворих інтервенційної групи. Втім, попередження були передані лікарям тільки в 76% ($n=1324$) випадків, і лише 37% пацієнтів звернулися до лікарів після сигналу тривоги і повідомили про погіршення симптомів СН.

Під час дослідження не було виявлено істотної відмінності між групами за лог-ранговим тестом щодо досягнення первинної кінцевої точки або її компонентів (відношення ризиків 0,87; 95% довірчий інтервал 0,72-1,04; $p=0,13$), а також смертності від усіх причин (ВР 0,89; 95% ДІ 0,62-1,28; $p=0,52$), СС-госпіталізацій (ВР 0,89; ДІ 95% 0,73-1,08; $p=0,22$). Ці результати також суттєво не відрізнялися в різних підгрупах (вік <65 vs >65 років; розподіл за статтю; ішемічна та неішемічна етіологія кардіо-

міопатії – КМП; II і III ФК за NYHA, наявність чи відсутність фібриляції передсердь – ФП; тип імплантованого пристрою – CRT-D або ICD).

Слід зауважити, що дослідження мало низку обмежень. Так, у 24% випадків оповіщення не були отримані лікарями, оскільки пацієнти не перебували в зоні досяжності або не були підключені до системи моніторингу. З іншого боку, в 15% випадків при надходженні попередження до лікарів пацієнти не отримували належного обсягу медичної допомоги. Професор Bohm також підкреслив залежність цього дослідження від кількісних факторів. Ефективність роботи пристрою залежить насамперед від успішної передачі сигналу, а також прихильності пацієнтів і лікарів. Однак останні, орієнтуючись на такі симптоми, як набряки ніг на рівні кісточок та задишку, не надавали ніяких вказівок пацієнтові.

Обговорюючи недоліки представленого дослідження, професор Karl Swedberg (Швеція) припустив, що із самого початку були обрані неправильні кінцеві точки, оскільки їх формували на базі значень імпедансу. У майбутніх дослідженнях необхідно враховувати також функціональний стан та інші симптоми, що дозволить належним чином вивчити важливі ефекти лікування.

На думку професора Lars Kober (Данія), результати дослідження свідчать про наявність проблеми надання допомоги таким пацієнтам. У наступних дослідженнях потрібно оцінити важливість сигналу оповіщення, а також визначити необхідний порядок дій лікаря після отримання оповіщення.

Робота сесії була продовжена виступом професора M.R. Cowie (Велика Британія), який був присвячений результатам дослідження SERVE-HF. Метою цього багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 1325 пацієнтів було встановити вплив лікування нічного апное за допомогою апаратного методу АСВ при стандартній фармакотерапії ХСН на виживаність і частоту СС-подій серед пацієнтів із симптомною ХСН (II-IV ФК за NYHA) і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ, або ФВ ЛШ $\leq 45\%$), з помірним та тяжким ступенем центрального апное сну (індексом апное-гіпнопа ≥ 15 разів на годину і переважанням центрального апное сну >15 /год, $\geq 50\%$ центральних подій). Пацієнти були рандомізовані в групи, яким надавалася або не надавалася АСВ-терапія.

Первинна кінцева точка дослідження була комбінованою і визначалася як смерть від усіх причин, СС-втручання за життєвими показаннями (трансплантація серця, механічна підтримка гемодинаміки, реанімація після раптової зупинки серця)

або незапланованої госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Результати дослідження показали, що АСВ-терапія сприяла ефективному контролю центрального апное сну. 60% пацієнтів, рандомізованих у групу АСВ-терапії, використовували апарат принаймні 3 год на добу. Згідно з даними подальшого аналізу група АСВ-терапії достовірно не відрізнялася від групи контролю за частотою досягнення первинної кінцевої точки (54,1 vs 50,8% відповідно; ВР 1,13; 95% ДІ 0,97-1,31; $p=0,10$). Однак серед хворих із патологічним диханням Чейна-Стокса частота досягнення первинної кінцевої точки на фоні АСВ-терапії була достовірно вищою. Несподіваним результатом дослідження стала значно вища смертність від усіх причин (ВР 1,28; 95% ДІ 1,06-1,55; $p=0,01$) та СС-причин (ВР 1,34; 95% ДІ 1,09-1,65; $p=0,006$) у групі АСВ-терапії порівняно з контрольною групою. Автори дійшли висновку, що АСВ-терапію не слід використовувати з метою лікування пацієнтів із симптоматичною СН та СДЛШ. Саме ступінь погіршення діяльності ЛШ виявився достовірним предиктором СС-смертності у хворих з АСВ-апаратом, оскільки у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ із супутньою АСВ-терапією зазначені негативні впливи були відсутніми. Таким чином, АСВ-терапію доцільно використовувати у хворих за відсутності систолічної СН або у пацієнтів з обструктивним апное сну з/без хронічних симптомів СН. Професор також підкреслив, що результати дослідження не поширюються на інші методи лікування центрального апное сну за допомогою безперервних/автоматичних пристроїв позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP або APAP). Такі пристрої продовжують відігравати важливу роль у лікуванні обструктивного апное сну серед мільйонів пацієнтів.

Д-р В.Н. Greenberg (США) на сесії Hot Line V доповів про результати дослідження CUPID 2, під час якого вивчали ефективність та безпеку внутрішньокоронарного введення лікарського засобу AAV1/SERCA2a у пацієнтів з тяжкою СН. У попередньому випробуванні фази 2а терапія за допомогою рекомбінантного адено-асоційованого вірусу серотипу 1 (AAV1)/SERCA2a сприяла покращенню симптомів, функціонального стану, біомаркерів і функції ЛШ, а також зниженню частоти СС-подій у пацієнтів з тяжкою СН. Внутрішньокоронарне введення AAV1/SERCA2a покращує поглинання внутрішньоклітинного Ca^{2+} за рахунок збільшення рівня так званого кальційзв'язуючого білка SERCA2a, що бере участь у скороченні та розслабленні міокарда.

CUPID 2 являє собою фазу 2b подвійного сліпо-го плацебо-контрольованого багатонаціонального багатоцентрового рандомізованого дослідження за участю 250 пацієнтів від помірної до тяжкої СН зі зниженою ФВ ЛШ та II-IV ФК за NYHA. Усі хворі отримували оптимальну медикаментозну терапію. У дослідження увійшли також пацієнти з високим ризиком повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації СН, а саме з підвищеним рівнем NT-proBNP (>1200 пг/мл, або >1600 пг/мл при супутній ФП) і/або нещодавно госпіталізовані з приводу декомпенсації СН. Первинна кінцева точка була комбінованою і визначалася як СС-події: смерть від усіх причин, смерть від СС-причин, декомпенсація СН, СС-ускладнення, що потребували госпіталізації (для виконання трансплантації серця або імплантації допоміжних пристроїв). Метою дослідження стало вивчення наслідків цієї терапії на клінічний перебіг захворювання. Результати дослідження показали, що ВР досягнення первинної або комбінованої (госпіталізації з приводу СН або амбулаторного лікування погіршення симптомів СН) кінцевої точки в активній фазі терапії зазначеним препаратом протягом 12 міс становить 0,93 (95% ДІ 0,53-1,65; $p=0,81$).

Достовірно негативних наслідків лікування цим терапевтичним засобом у досягненні вторинної кінцевої точки, включаючи смерть від будь-якої причини, а також необхідність застосування пристроїв механічного підтримання кровообігу або трансплантації серця, не було виявлено. Однак було зареєстровано покращення ФК за NYHA, показників тесту з 6-хвилинною ходьбою та якості життя. З 243 пацієнтів 232 досягли первинної кінцевої точки: 128 — групи плацебо і 104 — групи лікування AAV1/SERCA2a. У групі AAV1/SERCA2a вдалося зменшити частоту рецидивів СС-події (ВР 0,93; 95% ДІ 0,53-1,65; $p=0,81$).

Автори дійшли висновку, що терапія за допомогою AAV1/SERCA2a не має клінічних переваг у пацієнтів з помірною та тяжкою СН і зниженою ФВ ЛШ. Лікування хворих з помірною та тяжкою СН за допомогою AAV1/SERCA2a істотно не зменшує ймовірність як повторних госпіталізацій, так і термінальних подій.

Професор А. Gonzalez Miqueo (Іспанія) і співавт. вивчали зв'язок цистатину С та порушеного метаболізму колагену при СН зі збереженою ФВ ЛШ. Циркуючі рівні цистатину С, остеопонтину, біомаркери колагену типу I (синтез карбокси-термінального пропептиду з проколагену типу I, PICP) і деградації (матриксна металопротеїназа 1 —

ММР-1 та її інгібітор ТІМР-1) були досліджені за допомогою імуоферментного аналізу. Фібробласти міокарда вивчалися *in vitro*. У дослідженні взяли участь 141 пацієнт похилого віку зі збереженою ФВ ЛШ та супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), з віковою нормою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). 20-річні пацієнти без хвороб серця і з нормальною відповідно до віку нирковою функцією становили контрольну групу. Встановлено, що серед пацієнтів з ХСН та збереженою ФВ ЛШ були достовірно підвищеними рівні цистатину С порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Крім того, підвищені рівні цистатину С спостерігалися на тлі високого тиску заклинювання в легене-вих капілярах (ePCWP > 15 мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами з нормальним показником. Між рівнями цистатину С, ePCWP ($p < 0,01$), ТІМР-1 ($p < 0,001$) та остеопонтину ($p < 0,001$) виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок, а між ММР-1 і ТІМР-1 ($p < 0,01$) – зворотний. Цікаво, що у фібробластах спостерігався надлишок цистатину С, індукований остеопонтином ($p < 0,01$) і ТІМР-1 ($p < 0,001$), які накопичувались у культуральному середовищі клітин без зміни мРНК або білка внутрішньоклітинного вмісту, вказуючи на пригнічення їх позаклітинної деградації, що у свою чергу може спричиняти розвиток фіброзу міокарда. Автори дослідження дійшли висновку, що у пацієнтів з АГ та збереженою ФВ ЛШ підвищений рівень цистатину С пов'язаний із діастолічною дисфункцією та змінами в метаболізмі колагену незалежно від ШКФ. Надлишок цистатину С може зумовлювати підвищення тиску заклинювання в легене-вих капілярах, призводячи до розвитку фіброзу міокарда шляхом накопичення остеопонтину і ТІМР-1.

M. Saraya, H. Kassem, H. Salah Eldin (Єгипет) було проведено дослідження, у якому вивчали вплив на частоту повторних госпіталізацій хворих із СН додаткових методів обстеження – вимірювання рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), ультразвукового сканування легень та тканинної доплерографії. За допомогою зазначених методів можна діагностувати субклінічний застій легень, що у свою чергу, ймовірно, призведе до зниження частоти повторних госпіталізацій з приводу СН. У ході дослідження 100 пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ розподілили на 4 групи. У групі 1 лікування проводили тільки згідно з клінічними даними. У групі 2 лікування проводили згідно з клінічними даними і результатами вимірювання рівня BNP (< 200 пг/мл). У групі 3 лікування надавали згідно з клінічними даними й ультразвуковими сигналами «хвоста комети» при дослідженні легенів

(< 15). У групі 4 пацієнти отримували терапію згідно з клінічними даними і тканинним доплерівським зображенням показника E/E (< 10). Тривалість періоду спостереження становила 6 міс. Результати дослідження показали відсутність достовірних відмінностей у частоті повторних госпіталізацій серед чотирьох груп: 20,8; 25, 36 і 40% у групах 1, 2, 3 і 4 відповідно ($p = 0,321$). Таким чином, додавання цих методик до стандартного лікування клінічних симптомів СН не сприяє зменшенню частоти госпіталізацій з приводу СН.

Професор N. Farre (Іспанія) і співавт. представили роботу, у якій визначали фактори, що асоціюються з госпіталізацією від усіх причин та госпіталізацією з приводу декомпенсації СН у пацієнтів як зі збереженою ($\geq 45\%$), так і зі зниженою ФВ ЛШ. Проспективне дослідження за участю 1072 хворих зі зниженою ($n = 559$) і збереженою ФВ ЛШ ($n = 513$) у середньому тривало 10 міс. Дослідження показало, що частота госпіталізації від усіх причин досягла 47%, а з приводу декомпенсації СН – 29%. Згідно з результатами регресійного аналізу за методом Кокса предикторами госпіталізації в обох групах були: попередня госпіталізація з приводу СН за останній рік у групі зниженої ФВ ЛШ (ВР 2,2; 95% ДІ 1,2-3,9) і в групі збереженої ФВ ЛШ (ВР 2,8; 95% ДІ 1,5-5,5), ХОЗЛ (ВР 1,8; 95% ДІ 1,2-2,5 і ВР 1,4; 95% ДІ 1,0-2,0 відповідно), III-IV ФК за NYHA (ВР 1,5; 95% ДІ 1,1-2,1 і ВР 1,6; 95% ДІ 1,1-2,2 відповідно) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) > 70 уд/хв (ВР 1,5; 95% ДІ 1,1-2,1 і ВР 1,4; 95% ДІ 1,0-1,9 відповідно), $p < 0,05$ для всіх порівнянь. Такі фактори, як анемія (ВР 1,4; 95% ДІ 1,1-1,9; $p = 0,044$) і підвищена концентрація NT-proBNP (ВР 1,4; 95% ДІ 1,1-1,9; $p = 0,048$), були пов'язані з госпіталізацією з приводу декомпенсації СН лише у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ. Наявність ХОЗЛ, анемії, госпіталізація з приводу СН у попередньому році, ЧСС > 70 уд/хв і підвищена концентрація NT-proBNP були незалежними предикторами госпіталізації від усіх причин у пацієнтів обох груп, незалежно від ФВ ЛШ. У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ тільки ФК за NYHA був пов'язаний з госпіталізацією від усіх причин. Таким чином, з метою виявлення пацієнтів з високим ризиком повторної госпіталізації доцільно визначати вищезгадані фактори.

Результати дослідження ефективності цирконію циклосилікату (препарат ZS-9) у хворих з тяжкою гіперкаліємією (ГК) представили **професор M. Kosi-borod (Австралія) і співавт.** ZS-9 – препарат, що селективно зв'язує катіони калію (K^+) в кишковому тракті, протягом 48 год нормалізує сироватковий рівень K^+ у пацієнтів з ГК, що було показано у двох

великих дослідженнях ZS003 (Packham, NEJM 2015) і HARMONIZE (Kosiborod, JAMA 2014). Під час доповіді було представлено аналіз вищезазначених рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, де ГК була наявна у 753 (ZS003) і 258 пацієнтів (HARMONIZE). ГК класифікували на легку (5,1 до <5,5 ммоль/л), помірну (5,5 до <6,0 ммоль/л) і тяжку ($\geq 6,0$ ммоль/л). Абсолютні та відносні рівні зниження K^+ були оцінені у пацієнтів з тяжкою ГК порівняно з хворими з м'якою/помірною ГК.

Серед 337 пацієнтів, що приймали ZS-9 у дозі 10 г, ефекту вдалося досягти у 50, 37 та 13% хворих з легкою, помірною і тяжкою ГК відповідно.

У пацієнтів з тяжкою ГК значне зниження рівня K^+ відбулося одразу (протягом 1 год) після першого прийому препарату. Через 48 год лікування ZS-9 спостерігалось стрімке зниження рівня K^+ у хворих з тяжкою ГК (1,5 ммоль/л; 23,2%) порівняно з пацієнтами з легкою (0,78 ммоль/л; 14,7%) і помірною (1,2 ммоль/л; 20,5%) формами; $p < 0,0001$ для усіх порівнянь. Результати дослідження вказують на те, що ZS-9 швидко зменшує тяжкі порушення електролітного балансу порівняно з порушеннями легкого та помірного ступенів, тобто у пацієнтів дуже високого ризику й гіршого прогнозу.

М. Klosinska, M. Stasiak, J. Drozdz і співавт. (Польща) дослідили зв'язок між цитотоксичною активністю сироватки крові і прогнозом пацієнтів з ХСН. У представленому дослідженні взяли участь 57 хворих (середній вік 59 ± 8 років, 81% – чоловіки) з ХСН і СДЛШ (ФВ ЛШ $< 40\%$) ішемічної етіології (60%) та неішемічною КМП (40%) з П (70%) і ІІ ФК (30%) за NYHA.

До контрольної групи увійшли 10 осіб відповідної статі та віку. Усім пацієнтам здійснили ультразвукове дослідження потікзалежної вазодилатації (ПЗВД) плечової артерії. Ендотеліальні клітини з пупкової вени були інкубовані протягом 72 год з 20% сироваткою крові пацієнтів, після чого визначали життєздатність цих клітин. Медіана періоду спостереження, протягом якого реєстрували смертність від усіх причин, становила 35,5 міс.

У сироватці пацієнтів з ХСН визначався підвищений рівень пошкоджених (неживих) ендотеліальних клітин (18 vs 7%, $p < 0,0001$) та зниження рівня життєздатних клітин (82 vs 93%, $p < 0,0001$) порівняно зі здоровими особами. Між рівнем неживих ендотеліальних клітин та ПЗВД плечової артерії спостерігався достовірний обернений зв'язок (кофіцієнт кореляції $r = -0,28$, $p < 0,05$). Летальні наслідки зареєстровано у 13 пацієнтів, у сироватці яких було виявлено низький рівень життєздатних

клітин ендотелію після інкубації (61 проти 83% у пацієнтів, які продовжували жити; $p < 0,0001$). Регресійний аналіз за Коксом показав, що незалежним предиктором смерті від усіх причин була висока цитотоксична активність сироватки (Exp(B) 0,831, SE 0,039, $p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що циркулююча кров пацієнтів з ХСН зумовлює пошкодження ендотеліальних клітин. Це пошкодження не залежало від етіологічного фактора ХСН і було пов'язане з порушеннями ПЗВД. Цитотоксична активність сироватки – прогностично несприятливий фактор у пацієнтів з ХСН.

Група дослідників (J.Y. Cho, K.H. Kim, Y. Ahn та ін.) з Кореї вивчали вплив терапії статинами на клінічні наслідки у пацієнтів з ішемічною КМП та гострим коронарним синдромом (ГКС). У дослідженні взяли участь 4183 пацієнти з ГСН (вік $68,7 \pm 14,5$ року; 2252 – чоловічої статі) з 10 регіональних госпіталів, що були розподілені на дві групи залежно від використання статинів: група пацієнтів, що отримували статини ($n = 1695$; вік $70,4 \pm 12,4$ року; 939 чоловіків), проти групи без застосування статинів ($n = 2488$; вік $67,5 \pm 15,6$ року; 1313 чоловіків). Комбінованою кінцевою точкою було настання смерті від усіх причин або повторна госпіталізація. Несприятливі події спостерігалися у 25% пацієнтів ($n = 1045$), зареєстровано 186 випадків смерті (4,4%) і 955 випадків повторних госпіталізацій (22,8%). Під час порівняння груп між собою не було виявлено достовірної різниці в настанні короткострокових несприятливих подій (28,1 проти 29,1%, $p > 0,05$). Однак результати аналізу підгруп пацієнтів з ГСН залежно від ішемічної та неішемічної етіології свідчать, що використання статинів знижує ризик досягнення комбінованої кінцевої точки лише у пацієнтів з ГСН ішемічного генезу (27,4 проти 34,1%; $p = 0,033$ за лог-ранговим тестом). Загалом використання статинів не забезпечило сприятливого ефекту на короткострокові клінічні результати у пацієнтів корейської національності. Втім, застосування статинів виявилось ефективним у пацієнтів з ГСН ішемічної етіології. Автори дійшли висновку, що статини можуть бути корисними в лікуванні цієї категорії хворих.

T. Lancefield, M. Freeman, S.K. Patel і співавт. представили доповідь про значення ендогенних кінцевих продуктів надлишкового глікування (RAGE). Вивчали розчинні (solubleRAGE, або sRAGE) та ендогенно секретовані RAGE (esRAGE) в сироватці за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA). Усі пацієнти ($n = 421$) були проспективно обстежені протягом 12 міс. З метою пошуку предикторів СН було застосовано метод

регресійного аналізу за Коксом. Найвищі квартилі циркулюючих RAGE порівнювали з усіма іншими. У 18 пацієнтів (72 ± 12 років, 33% жінок) спостерігався розвиток СН. За допомогою методу Каплана-Мейєра показано достовірну різницю між квартилями sRAGE і esRAGE ($p < 0,05$). Шляхом однофакторного аналізу було встановлено предиктори розвитку СН, якими виявилися сироватковий рівень RAGE, вік, III-IV ФК за NYHA, ФВ ЛШ $< 50\%$. Під час багатофакторного аналізу незалежними прогностичними факторами були sRAGE (відношення шансів 3,7; 95% ДІ 1,4-9,7; $p = 0,009$), esRAGE (ВШ 3,8; 95% ДІ 1,3-10,8; $p = 0,01$) і вік. Після виключення пацієнтів з попереднім анамнезом СН sRAGE (ВШ 6,4; 95% ДІ 1,9-21,1; $p = 0,003$) і esRAGE (ВШ 7,1; 95% ДІ 2,1-23,5; $p = 0,001$) незалежно один від одного дали змогу передбачити новий випадок розвитку СН. Отже, циркулюючі RAGE виступають незалежними факторами розвитку подій СН і можуть бути корисними біомаркерами та терапевтичними мішенями при СН.

Бета-блокатори (ББ) відіграють життєво важливу роль у пацієнтів з ХСН, тоді як у хворих з ГСН їх використання залишається суперечливим. Аналіз дослідження ALARM-HF, представлений **авторами з Греції (D.T. Farmakis, J. Parissis, P. Simitsis та ін.)**, показав ефективність застосування ББ у пацієнтів з ГСН у попередженні короткострокової смертності. У цьому дослідженні взяли участь 4953 хворих, госпіталізованих з приводу ГСН у 9 країнах (з Європи, Латинської Америки та Австралії). У вихідній вибірці пацієнтів ББ отримували 47% ($n = 2330$). Шляхом утворення схожих пар за факторами призначення відповідного лікування (метод propensity score matching, або PMS) було сформовано вибірку з 2372 хворих (по 1186 пацієнтів на кожну групу лікування). Порівнювали рівень внутрішньогоспітальної смертності серед хворих, які отримували або не отримували ББ, як у сформованій вибірці пацієнтів за допомогою методу PMS, так і в загальній вихідній групі хворих ($n = 4953$). Смертність оцінювали, використовуючи метод регресії Кокса з корекцією на вік, стать, рівень систолічного артеріального тиску (САТ), ЧСС, наявність ФП, ФК за NYHA, ниркову функцію і ГКС.

Достовірно сприятливий вплив ББ на виживання пацієнтів з ГСН було продемонстровано за допомогою регресійного методу Кокса як у сформованій групі (ВР 0,58; 95% ДІ 0,47-0,73), так і у вихідній вибірці пацієнтів (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,76). Корисний ефект зберігався і після корегування на потенційно несприятливі вищезазначені фактори прогнозу, як до, так і після формування вибірки (ВР 0,58; 95% ДІ 0,47-0,73 і ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-

0,76) відповідно. Серед хворих, які отримували лікування, такі фактори, як вік > 80 років, САТ < 100 мм рт. ст., олігурія і ГКС, були пов'язані із значно вищим ризиком смерті.

G. Savarese, M. Edner, U. Dahlstrom і співавт. (Італія) поставили за мету дослідити вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), а також їх комбінації на наслідки у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ. У проспективному дослідженні взяли участь пацієнти, занесені до шведського реєстру серцевої недостатності між 2005 і 2012 роками ($n = 22947$; вік 72 ± 12 років; 29% – жінки; ФВ ЛШ $< 40\%$). ІАПФ отримували 15 801 пацієнт, БРА – 4335 хворих, а їх комбінацію – 571 пацієнт. 2240 хворих не приймали жодного із зазначених препаратів. Кінцева точка визначалася як настання смерті від усіх причин, госпіталізації з причини декомпенсації СН та їх комбінації. Регресійний аналіз за Коксом показав, що порівняно з пацієнтами, які отримували тільки ІАПФ, ризик смерті від усіх причин не зменшувався у разі використання БРА в якості монотерапії (ВР 0,97; ДІ 0,91-1,03; $p = 0,274$), а також комбінації ІАПФ та БРА (ВР 0,98; ДІ 0,84-1,14; $p = 0,76$). При цьому спостерігався достовірно вищий ризик госпіталізації з приводу декомпенсації СН: на 8% у хворих, які отримували монотерапію БРА (ВР 1,08; ДІ 1,02-1,15; $p = 0,006$), і на 49% у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію (ВР 1,49; ДІ 1,33-1,68; $p < 0,001$). Порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію ІАПФ, ризик досягнення комбінованої кінцевої точки також не зменшився у хворих, яким було призначено монотерапію БРА (ВР 1,03; ДІ 0,99-1,08; $p = 0,151$), і збільшився на 35% при застосуванні комбінованої терапії (ВР 1,35; ДІ 1,21-1,50; $p < 0,001$). Порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію ІАПФ, у хворих, які не отримували жодного із зазначених препаратів, ризик смерті від усіх причин був вищим на 41% (ВР 1,41; ДІ 1,33-1,50; $p < 0,001$), частота госпіталізацій з приводу СН – на 16% (ВР 1,16; ДІ 1,08-1,25; $p < 0,001$), а частота комбінованих наслідків – на 28% (ВР 1,28; ДІ 1,21-1,35; $p < 0,001$). Автори дослідження дійшли висновку, що аналіз великої когорти пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ підтверджує поточну рекомендацію щодо використання ІАПФ у якості препарату першої лінії. БРА можуть застосовуватися як альтернатива для зниження смертності у хворих, яким не можуть бути призначені ІАПФ. Використання комбінації ІАПФ і БРА не показало додаткових переваг з погляду впливу на прогноз і може бути потенційно пов'язаним з гіршими наслідками.

В. Jani, F. Mair, V. Roger і співавт. (США) здійснили спостереження за 604 пацієнтами з СН (середній вік 73 роки, 56,3% – чоловіки) з ознаками депресії згідно з даними опитувальника Patient Health Questionnaire (PHQ-9) >4. Спостереження тривало 2 роки. Метод регресійного аналізу за Коксом дозволив встановити ризик госпіталізації і смерті від усіх причин. Результати були скореговані за десятьма загальновідомими прогностичними факторами (вік, стать, САТ, кліренс креатиніну, рівень натрію і сечовини в сироватці крові, ФВ, рівень мозкового натрійуретичного пептиду, наявність цукрового діабету та СН ішемічної етіології). Також були негативно оцінені біноміальні регресійні моделі порівняння частоти госпіталізацій пацієнтів з наявними симптомами депресії та без них. Метод покращення класифікації (Net Reclassification Improvement, або NRI) дозволив оцінити депресію як предиктор порівняно із загальновідомими прогностично несприятливими факторами.

За результатами аналізу у групі пацієнтів з СН та ознаками депресії був вищим ризик смерті від усіх причин (ВР 2,08; 95% ДІ 1,39-3,10) і госпіталізації (ВР 1,48; 95% ДІ 1,18-1,84). NRI-метод визначення депресії як окремого предиктора смерті (категорії ризику: <10%, 10-40%, >40%) був на 13,2% ($p=0,01$), а рівнів госпіталізації (категорії ризику:

<40%, 40-80%, >80%) – на 9% точнішим ($p=0,06$) порівняно з використанням звичайної прогностичної моделі. Автори наголошують, що з метою орієнтовної оцінки клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з СН доцільно здійснювати діагностику симптомів депресії.

L. Melgaard, A. Gorst-Rasmussen, L.H. Rasmussen, G.Y. Lip (Велика Британія) дослідили ефективність використання шкали CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів з СН та синусовим ритмом. У дослідження включили дані 33 785 хворих, зареєстрованих у період 2000-2012 рр. у Данії, які не приймали антикоагулянти. Автори використовували шкалу CHA₂DS₂-VASc для визначення ризику виникнення порушень мозкового кровообігу протягом 1 та 5 років спостереження. За результатами дослідження, частота інсультів у пацієнтів з СН підвищувалася згідно зі збільшенням бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc: наявність одного бала у 13,4% ($n=2,384$) хворих упродовж спостереження зумовлювала підвищення ризику розвитку інсульту на 1,64/1,06% відповідно до терміну спостереження (1 та 5 років), а наявність 5 балів ($n=4,132$) – 9,75/5,89% відповідно. Таким чином, застосування шкали CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів з СН та синусовим ритмом є інформативним.

Підготувала **Марія Ільницька** ■

Печінкова дисфункція у хворих із серцевою недостатністю

О.Ю. Нестеренко

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

Печінка — багатофункціональний орган, робота якого впливає на забезпечення процесів життєдіяльності. Система печінкового кровообігу є унікальним засобом компенсації різних порушень гемодинаміки (у тому числі серцевої недостатності — СН) завдяки подвійному кровопостачанню з портальної вени та печінкової артерії. Печінка має найскладнішу систему кровопостачання серед усіх органів. 75-85% крові, що надходить у печінку, становить венозна кров із ворітної вени, яка акумулює венозну кров із селезінки, шлунка, тонкого та товстого кишечника, жовчного міхура і підшлункової залози; лише 25% — оксигенована кров із печінкової артерії. Печінковий кровоплин становить 800-1200 мл/хв, що дорівнює 100 мл/хв на 100 г маси печінки. І хоча частка останньої — лише 2,5% від загальної маси тіла, печінка отримує 25% крові від об'єму серцевого викиду. Особливості автономної регуляції печінкового кровообігу забезпечують стабільність об'єму циркулюючої крові. У 1981 р. цей унікальний механізм був названий W.W. Lautt печінковою артеріальною буферною відповіддю (HABR) [1]: при зниженні тиску в печінковій артерії спостерігається її дилатація і навпаки — печінкова артерія звужується при зростанні в ній тиску. Згідно із запропонованою W.R. Ezzat, W.W. Lautt у 1987 році метаболічною теорією [2] описаний процес опосередковується через аденозин, який вимивається зі стінок печінкових судин. У разі зменшення кровоплину в системі портальної вени менше аденозину вимивається із судинних стінок, останній накопичується у них і впливає на вазодилатацію [1, 3]. Фізіологічна значущість HABR полягає у запобіганні впливу змін у системі ворітних судин на функцію печінки (кліренс) та попередженні кисневої недостатності (менш важливо, оскільки

печінка отримує значно більше кисню, ніж потребує). Крім того, існує думка, що ступінь гіпоксемії завдяки компенсаторним можливостям печінки також не корелює зі ступенем її ураження. Отже, короточасне, навіть значне погіршення гемодинаміки не має пошкоджувального ефекту на печінку [1]. Щодо оксиду азоту, то його вплив на печінковий кровоплин не доведений, хоча він є важливим регулятором тонусу судин [1]. За даними одного з досліджень, ознаки ішемічного гепатиту спостерігались у пацієнтів при зниженні систолічного артеріального тиску (САТ) до рівня ≤ 75 мм рт. ст. протягом щонайменше 15 хв [4].

Патогенез ураження печінки при СН

При хронічній СН (ХСН) основним чинником ураження печінки є пасивний венозний застій, який спричиняє хронічне венозне повнокров'я печінки, призводить до зниження швидкості хвилинного кровоплину та механічного блоку відтоку крові з центральних вен печінкових дольок. А це зумовлює жирову інфільтрацію печінки, перипортальний фіброз і перивентрикулярний склероз, який поширюється углиб печінкової дольки та порушує архітектуру органа [3, 5, 6].

У разі прогресування СН розвивається кардіальний цироз печінки. Венозний застій є водночас і компенсаторним механізмом, який сприяє розвантаженню великого кола кровообігу та полегшенню роботи правого шлуночка серця (ПШ). Печінка є резервуаром для депонування крові. У хворих з ХСН маса крові, що депонується в печінці, вдвічі більша, ніж у здорових осіб. Під час морфологічного аналізу зразків застійної печінки виявлено розширення і повнокров'я сублобулярних вен, центральних вен

і прилеглих синусоїдів, розширення просторів Діссе, атрофію гепатоцитів, центролобулярні некрози, часто з розвитком жирової дистрофії [3, 5-8].

Ішемія призводить до гострого центролобулярного некрозу печінки. Цей патологічний процес був вперше описаний у 1833 р. на основі дослідження гістологічного матеріалу печінки, отриманого від пацієнтів із СН [9]. У 1951 р. Sherlock описав клінічні та лабораторні зміни при цьому стані [10], а в 1979 р. Вупум і співавт. запропонували термін «ішемічний гепатит», враховуючи схожість клінічних проявів з вірусним гепатитом [11]. Згодом J. Henrion і співавт. запропонували замінити термін «ішемічний гепатит» на «гіпоксичний гепатит». Отже, вчені зробили акцент на тому, що завдяки унікальним компенсаторним можливостям лише сукупність пошкоджувальних факторів (венозний застій, ішемія внаслідок зниження печінкового кровоплину й артеріальна гіпоксемія) може спричинити некроз гепатоцитів [12] (рис. 1).

Клініка застійної гепатопатії

Клінічно виділяють застійну гепатопатію, ішемічний гепатит, кардіальний фіброз і цироз печінки як етапи одного патологічного процесу. Хворі із застійною печінкою часто не висловлюють скарг, які б свідчили про порушення функції печінки.

Рідко пацієнти скаржаться на тупий, малоінтенсивний, ниючий біль у правому підребер'ї внаслідок розтягування капсули печінки (більш характерний для гострого застою). Специфічними проявами є гепатомегалія і периферичні набряки, спричинені правошлуночковою недостатністю, симптом Пleshа, або гепатоюгулярний рефлюкс (при натисненні на ділянку проекції печінки посилюється набухання шийних вен). Спленомегалія, як правило, відсутня. Асцит виникає вже на пізніх стадіях захворювання, у середньому у чверті хворих із ХСН. При вираженій трикуспідальній недостатності може спостерігатись систолічна пульсація печінки. Жовтяниця зустрічається рідко. Якщо ХСН розвивається на фоні стенозу тристулкового клапана, констриктивного перикардиту, рестриктивної кардіоміопатії, а також при легеневої гіпертензії, може виявлятися пресистолічна пульсація печінки. Портальна гіпертензія на початкових стадіях розвитку патологічного процесу відсутня, оскільки портальні тракти не залучені у фіброзний процес. Зазначений стан характеризується відсутністю градієнта заклинювання в печінкових і портальних венах, однаковим тиском у портальній та двох порожнистих венах, тому не розвивається портокавальна колатеральна циркуляція – немає варикозного розширення вен стравоходу, телеангієктазій, пальмарної

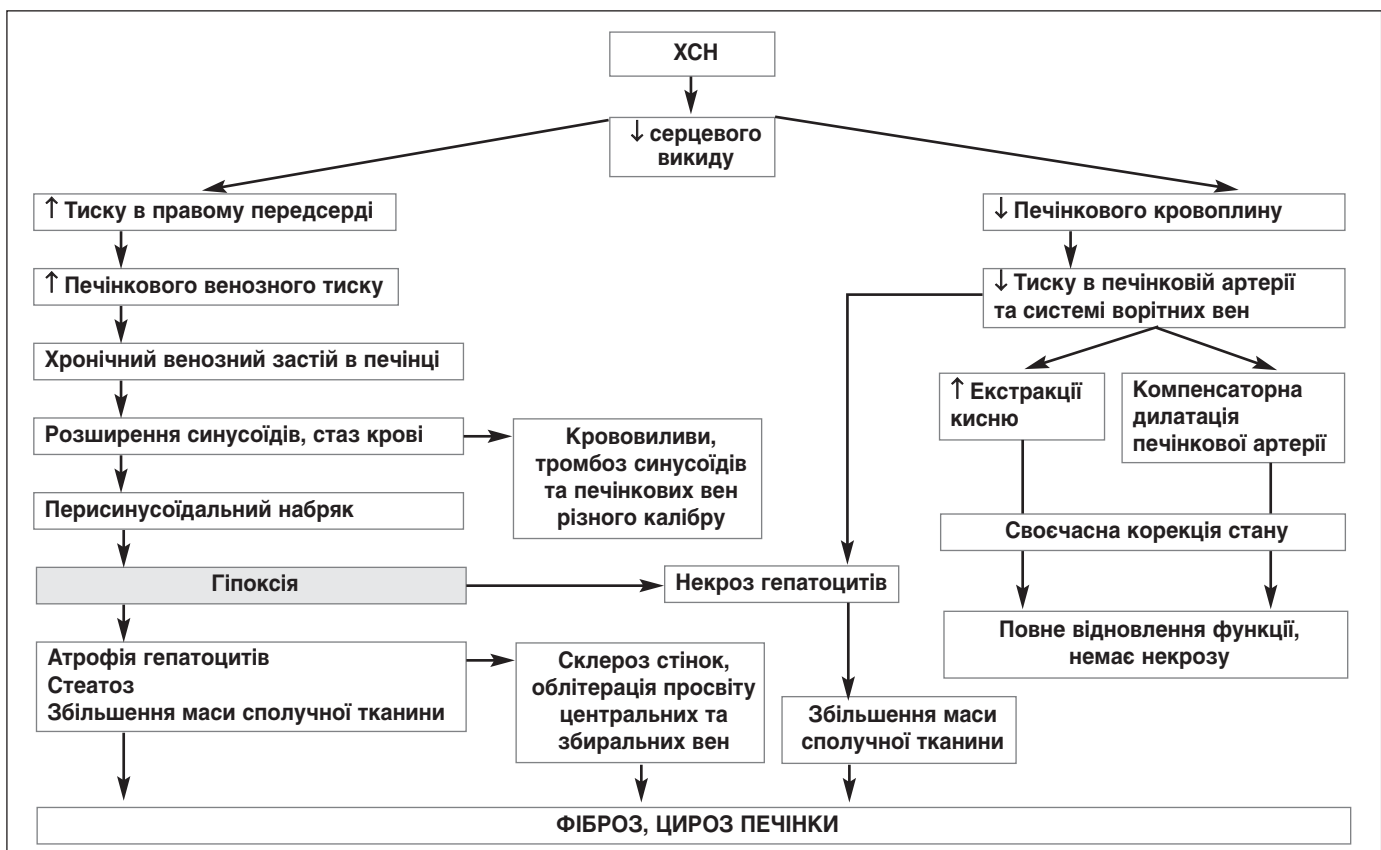


Рис. 1. Схема патогенезу пошкодження печінки при ХСН

еритеми, які властиві цирозам іншого походження. Тому кровотечі з вен стравоходу виникають рідко. Типовою відмінністю є зменшення розмірів печінки після проведеного лікування. Асцит є проявом тяжкої декомпенсації серцевої діяльності та виявляється при значному підвищенні центрального венозного тиску (ЦВТ), що є наслідком вираженого зменшення серцевого викиду. У пацієнтів із ХСН поява асциту часто супроводжується підвищенням рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), на відміну від асциту вірусної або алкогольної етіології. Характерним для застійної печінки є асимптомний перебіг, тому більш цінними є не клінічні прояви, а лабораторні показники дисфункції печінки [3, 5-8, 12].

При гострій серцевій недостатності (ГСН) внаслідок гострої гіперперфузії може розвиватися гостра застійна «шокова» печінка, яка характеризується центральним печінковим некрозом. Гострий венозний застій призводить до швидкого збільшення розмірів печінки та значного розтягнення глісонової капсули, що клінічно проявляється різким болем у правому підребер'ї, напруженням м'язів черевної стінки, печінковою енцефалопатією, значним підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). Цей стан необхідно диференціювати з блискавичним гепатитом, а при появі жовтяниці – з гострими хірургічними захворюваннями [3, 5, 7].

Лабораторні відхилення

Для оцінки глибини ураження печінки у клінічній практиці використовують визначення білкового спектра (альбумін, загальний білок) та показників згортання крові. Печінка – основний орган синтезу більшості факторів згортання крові як зовнішнього, так і внутрішнього шляхів коагуляції (II, V, VII, IX, X, XI, XII, фібриноген та фібрин-стабілізуючий фактор XIII). Період напіврозпаду цих білків короткий, тому гострий некроз гепатоцитів (наприклад, при кардіогенному шоці) може призвести до розвитку гострої коагулопатії, при цьому можна досягти швидкої регресії останньої при своєчасній стабілізації стану та корекції порушень функцій печінки. Виразене зниження протромбінової активності спостерігається при некрозі печінки та вторинному внутрішньопечінковому холестази [8]. Існують дані, які доводять вплив на активність синтетичної функції печінки (за рівнями альбуміну, протромбіну й білірубину) порушень ендотеліальної функції та активації імунзапальних процесів, про що свідчить зростання рівнів фактора некрозу пухлин (ФНП α), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) й ендотеліну-1 (ЕТ-1), а також порушення

функцій антиоксидантної системи [13]. За даними різних авторів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) також має негативний вплив на синтетичну функцію печінки [3, 13, 14].

Застійна гепатопатія характеризується часто нормальним рівнем печінкових показників, незначним (у 2-3 рази) підвищенням рівня АЛТ й АСТ; зростання рівня γ -глутамілтрансферази (ГГТ) виявляється у 30% хворих із ХСН, помірне зниження рівня альбуміну (>25 г/л) – у 30-50%, підвищення рівня загального білірубину – у 70%, подовження протромбінового часу – у 80% [3, 5, 7].

Гострому ішемічному ураженню печінки притаманне значне підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ЛДГ (у 10-20 та більше разів) і подовження протромбінового часу, які досягають своїх максимальних значень через 1-3 доби після епізоду гіпотензії; гіпербілірубінемія зустрічається значно рідше. Після стабілізації стану рівень ферментів нормалізується протягом 7-14 діб [3, 5, 7]. Від інших форм гострого гепатиту ішемічне ураження печінки відрізняється співвідношенням АЛТ/ЛДГ, яке становить $<1,5$ [7].

Прогностичне значення лабораторних показників дисфункції печінки

V.M. van Deursen і співавт. проаналізували дані пацієнтів із ХСН, яким проводилася терапія з 1989 по 2006 р. на базі Університетської клініки м. Гронінген (Нідерланди). У дослідженні взяли участь 323 особи, яким вимірювали ЦВТ методом катетеризації ПШ. Дослідники вивчали взаємозв'язок між змінами показників функції печінки та гемодинамічними показниками – ЦВТ і серцевим індексом (СІ). Виявлено кореляцію між рівнями ЦВТ і СІ та рівнями загального білірубину, АЛТ й АСТ. Підвищення рівнів АСТ й АЛТ асоціювалося зі зниженням СІ, зміни рівня білірубину – як зі зниженим СІ, так і з підвищеним ЦВТ. Щодо прогнозу, то було зроблено висновок, що рівні ГГТ, лужної фосфатази (ЛФ), АСТ та ЛДГ є предикторами смерті внаслідок усіх причин [15].

V.M. van Deursen і співавт. у 2014 р. опублікували результати аналізу взаємозв'язку порушень функцій печінки та ГСН на основі даних мультицентрового рандомізованого дослідження Pre-RELAX-AHF (Relaxin for the Treatment of Patients With Acute Heart Failure), до якого були залучені 234 хворих із 8 країн, госпіталізовані з приводу ГСН. Комбінована кінцева точка – смерть і повторна госпіталізація пацієнтів з приводу декомпенсації СН протягом 60 діб після виписки та смерть протягом 180 діб. Середній вік хворих – 70 років, 56% становили чоловіки. Більшість пацієнтів – з III-IV функціональним класом

(ФК) СН за NYHA (Нью-Йоркська асоціація серця), з них у 70% встановлено діагноз «ішемічна хвороба серця». Протягом 180 діб 28 пацієнтів померли або були повторно госпіталізовані протягом 60 діб, у 36 виявлено погіршення стану впродовж 5 діб після першої госпіталізації. У 20% хворих із ГСН зареєстровано зміни рівнів АСТ, загального білірубину й альбуміну, у 10% – АЛТ, ЛФ та загального білка. Результати аналізу показали, що підвищення рівнів АЛТ й АСТ і зниження рівня альбуміну були асоційовані зі смертністю протягом 180 діб. Для комбінованої кінцевої точки прогностичне значення мали підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ і зниження рівнів альбуміну та загального білка. Декомпенсація клінічного стану асоціювалася з підвищенням рівнів АЛТ, АСТ і зниженням рівня загального білка. Результати були підтверджені, коли пацієнтів розподілили на групи залежно від рівня печінкових показників. Найвищі рівні АЛТ й АСТ і найнижчі концентрації альбуміну були асоційовані з вищим рівнем смертності впродовж 180 діб. Для комбінованої точки аналогічна залежність була виявлена для рівнів АЛТ, АСТ, альбуміну та загального білка. Зниження рівня альбуміну асоціювалося з рівнем смертності внаслідок усіх причин [16] (рис. 2).

У 2014 р. були оприлюднені результати аналізу хворих з ГСН і дисфункцією печінки, які брали участь у мультицентровому дослідженні ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), проведеному в Національному інституті серця, легень та крові (Флорида, США). Було проаналізовано дані 346 пацієнтів з ГСН IV ФК за NYHA та з фракцією викиду (ФВ) $\leq 30\%$. Функціональні печінкові тести проводили під час госпіталізації, перед випискою зі стаціонару, через 2 тижні, 1, 2, 3 та 6 міс після виписки. Також для оцінки стану печінки використовували Модель термінального захворювання печінки без урахування міжнародного нормалізованого відношення (MELD-XI), яка зазвичай застосовується для оцінки стану хворих перед трансплантацією печінки та базується на показниках функції печінки і нирок, зокрема рівнів загального білірубину та креатиніну. У пацієнтів з більшими значеннями за цією шкалою ($\geq 11,4$) встановлено вищі рівні загального, прямого білірубину та креатиніну. Крім того, більшість хворих – чоловіки старшого віку із встановленим діагнозом «ішемічна кардіоміопатія». У 90% пацієнтів виявлено підвищення більш як одного показника функції печінки. У хворих із підвищеними рівнями загального білірубину й АСТ реєстрували значно нижчі рівні СІ та вищі рівні ЦВТ. Залежність гемодинамічних змін від рівня альбуміну

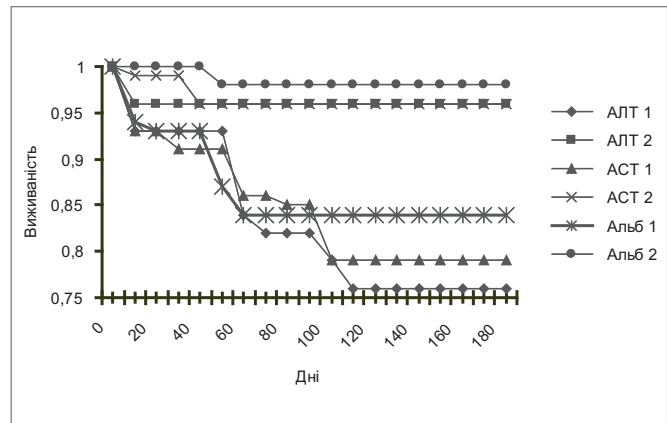


Рис. 2. Залежність виживаності пацієнтів з ХСН протягом 180 діб спостереження від рівня АЛТ, АСТ та альбуміну
Високі рівні АЛТ та АСТ (АЛТ 1, АСТ 1) та низькі рівні альбуміну (Альб 1) асоціювались із вищим ризиком смертності протягом 180 діб [16].

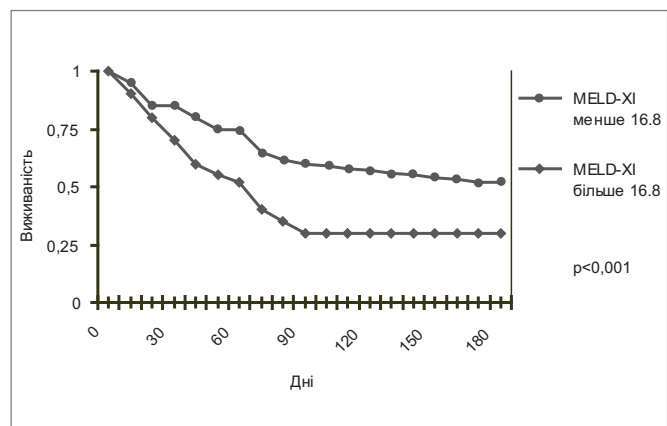


Рис. 3. Крива виживаності для комбінованої кінцевої точки (смерть, повторна госпіталізація або трансплантація серця), асоційованої з Моделлю термінального захворювання печінки без врахування Міжнародного нормалізованого відношення (MELD-XI) [17]

не була виявлена. Із 346 пацієнтів 55,8% (193) померли, були повторно госпіталізовані або їм проводилась операція із трансплантації серця протягом 6 міс спостереження. 18% хворих з MELD-XI $\geq 16,8$ мали значно гірший прогноз порівняно з пацієнтами, показник яких становив $< 16,8$. Прогностичне значення зберігалось навіть у тому разі, якщо вищезазначені показники поверталися до нормальних цифр. 6-місячна виживаність вдвічі краща у хворих з показником за шкалою MELD-XI $< 16,8$ – 46,2% на противагу 23,5% відповідно. Було проаналізовано наявність залежності рівня досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть, повторна госпіталізація або трансплантація серця) від рівня показника за шкалою MELD-XI. Виявлено, що вищий ризик досягнення комбінованої кінцевої точки спостерігається у пацієнтів з вищим рівнем креатиніну. Для загального білірубину такої залежності не встановлено [17] (рис. 3).

Hisahito Shinagava і співавт. у своєму дослідженні довели прогностичне значення рівня загального білірубину у хворих із ХСН. У дослідженні взяли участь 188 пацієнтів з $\text{ФВ} \leq 40\%$. Комбінованою кінцевою точкою були повторна госпіталізація внаслідок декомпенсації ХСН або смерть внаслідок серцево-судинного захворювання. Рівень загального білірубину корелював з рівнем ЦВТ та СІ при одночасному вимірюванні. При найвищих рівнях білірубину рівень ЦВТ був найвищим, а СІ – найменшим. Отже, високий рівень білірубину в поєднанні з високим ЦВТ і низьким СІ був предиктором несприятливого віддаленого прогнозу у хворих із ХСН за рахунок схильності до застою і гіперперфузії тканин. Рівень загального білірубину більшою мірою змінювався у пацієнтів з декомпенсацією ХСН, ніж у стабільних хворих. Також виявлено, що рівень загального білірубину на момент госпіталізації був незалежним предиктором кардіальної смерті та повторної госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН. Це не стосувалося рівня загального білірубину на момент виписки. Рівень загального білірубину, рівень САТ при госпіталізації та вік пацієнта – незалежні предиктори віддалених серцевих подій. Прогностичної значущості рівня печінкових ферментів у хворих із ХСН не виявлено [18] (рис. 4).

Завданням одного із субаналізів великого когортного дослідження CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity program), у якому взяли участь 2679 пацієнтів із 26 країн світу, було вивчення прогностичного впливу показників функції печінки у хворих із ХСН. Кінцевими точками були кардіоваскулярна смерть або госпіталізація з приводу декомпенсації стану та смерть унаслідок усіх причин. Виявлено, що у пацієнтів із $\text{ФВ} \leq 40\%$ удвічі частіше спостерігався високий рівень загального білірубину, ніж у хворих з $\text{ФВ} \geq 40\%$. Також рівень загального білірубину був значно вищим у пацієнтів з ознаками некомпенсованої ХСН (ритм галопу, наявність хрипів у легенях, венозний застій). Зроблено висновок, що рівень загального білірубину є точнішим предиктором прогнозу, ніж ФВ, ФК за NYHA, рівень креатиніну або наявність цукрового діабету, та важливим предиктором смерті внаслідок усіх причин [19] (рис. 5).

Lau і співавт. дослідили залежність печінкових показників від ступеня вираження тристулкової недостатності (ТН). Було виявлено підвищення показників холестазу – ЛФ, ГГТ та білірубину, а також гіпоальбумінемію у хворих з ХСН при недостатності тристулкового клапана, ступінь змін яких корелював зі ступенем вираження ТН [20].

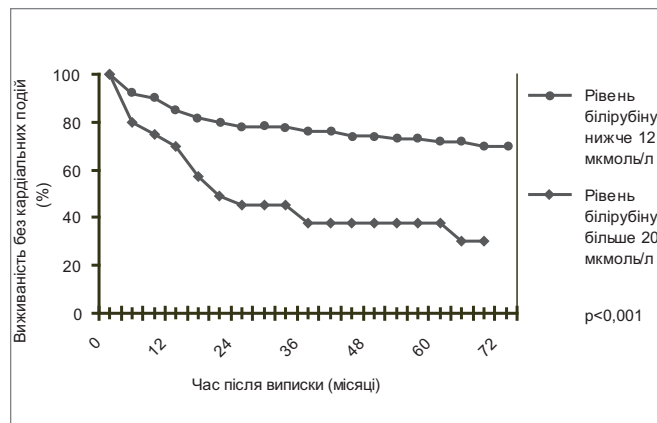


Рис. 4. Крива виживаності без кардіальних подій, асоційована з рівнем загального білірубину [18]

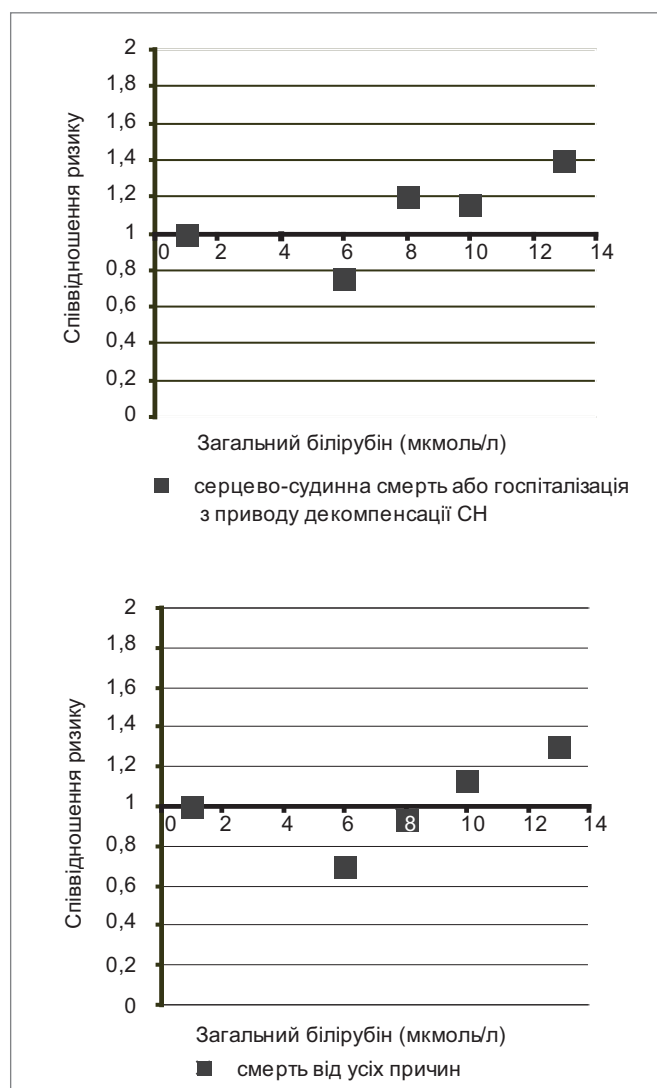


Рис. 5. Співвідношення ризиків за загальним білірубіном для (а) серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН та (б) смерті від усіх причин у дослідженні CHARM [19]

Однією з ланок у глобальному проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EVEREST (Efficacy

of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) було вивчення впливу рівня показників печінкової функції на віддалений прогноз (захворюваність та смертність після виписки зі стаціонару) у пацієнтів, госпіталізованих з приводу декомпенсації ХСН і які не мають первинного захворювання печінки. Критерії відбору: ФВ $\leq 40\%$, III-VI ФК за NYHA та наявність двох або більше симптомів застою у великому колі кровообігу. У дослідження тривалістю 3 роки (з 2003 по 2006 р.) було залучено 2061 хворого. Andrew P. Ambrosy і співавт. дійшли висновку, що зниження рівня альбуміну асоційоване зі зниженням ФВ і патологічними значеннями лабораторних показників функції печінки. Виражене зниження рівня альбуміну (<34 г/л) і значне підвищення рівня загального білірубіну під час госпіталізації були асоційовані зі зростанням показників смертності внаслідок усіх причин, але не з комбінованою кінцевою точкою (серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу декомпенсації ХСН). Утім, динамічне зниження рівня альбуміну та підвищення рівня загального білірубіну під час стаціонарного лікування асоціювались із високим ризиком досягнення обох кінцевих точок. Внутрішньогоспітальне підвищення рівня альбуміну було пов'язане зі зниженням показників смертності внаслідок усіх причин і комбінованої кінцевої точки [21].

Аналогічні висновки зробили й китайські вчені, які проаналізували дані 16 681 пацієнта, госпіталізованого з приводу ХСН з ФВ $<50\%$. Протягом 3 років спостереження померли 38% хворих. У 71% випадків виявлено зміни в лабораторних показниках функції печінки. З них у 33% пацієнтів встановлено підвищення рівня прямого білірубіну, у 32% — збільшення рівня ГГТ та у 30% — підвищений рівень АЛТ. Зростання рівня ЛФ спостерігалось у 3% випадків, у 4% зареєстровано зниження цього показника. Рівень загального білірубіну вище норми та гіпоальбумінемія були виявлені у 19 та 23% хворих відповідно. На підставі отриманих даних високий рівень загального, прямого білірубіну та зниження концентрації альбуміну були визначені як незалежні фактори зростання загальної смертності та корелювали зі значенням ФВ і кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка [22].

У 2011 р. були опубліковані висновки згідно з проведеним з 2000 по 2008 р. в Австрії великим когортним рандомізованим дослідженням за участю пацієнтів з ХСН щодо впливу на прогноз змін лабораторних показників печінкових ферментів.

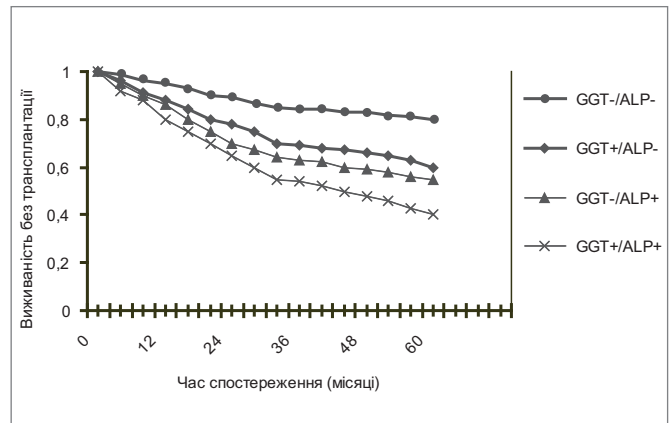


Рис. 6. Крива виживаності без трансплантації печінки для пацієнтів, стратифікованих залежно від рівня ГГТ та ЛФ [23]

Дослідження містило дані 1032 хворих. Виявлено, що рівні загального білірубіну, ГГТ і ЛФ, але не АСТ й АЛТ, були предикторами смерті або трансплантації серця [23] (рис. 6).

Особливості лікування пацієнтів із ХСН за наявності порушення функції печінки

На сьогодні не існує стандартів лікування застійної гепатопатії. За даними різних авторів [3, 5–8, 13], ефективність лікування таких хворих полягає в адекватній корекції застійної СН згідно з рекомендаціями. Необхідно ретельно моніторувати рівень АТ під час активної діуретичної терапії або призначення препаратів, що знижують серцевий викид, для запобігання розвитку вираженої гіпотензії. Гостра ішемія і некроз печінки є значно серйознішими ускладненнями, ніж хронічний застій. Результатом адекватного лікування є підвищення серцевого викиду та зменшення застою в печінці, завдяки чому можливе відновлення функції органа. Необхідно пам'ятати, що з порушенням функцій печінки асоціюється зміна терапевтичних ефектів лікарських засобів, які активуються або метаболізуються в зазначеному органі чи зв'язуються з білками плазми [3, 7, 24].

У хворих із вираженим набряковим синдромом, особливо за наявності асцити, лікування зазвичай починають з призначення діуретичних засобів. Препаратами першого ряду є петльові діуретики (фуросемід, торасемід) й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів — АМР (спіронолактон, еплеренон) [7, 24–26].

Серед петльових діуретиків, які практично на 100% зв'язуються з білками плазми крові, доцільно використовувати фуросемід, який, на відміну від торасеміду, елімінується переважно нирками [24, 26].

Враховуючи те, що при застійній гепатопатії, як і при ХСН, виявляється вторинний гіперальдостеронізм, прийом АМР є обов'язковим. Крім того, доведено вплив тривалого прийому АМР на ризик передчасної смерті та повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [27, 28]. Спіронолактон майже повністю зв'язується з білками плазми та метаболізується в печінці, на відміну від еплеренону, який зв'язується з білками лише на 50%, але метаболізується за допомогою системи цитохрому Р450, що може також призводити до накопичення препарату в організмі [7, 24–26].

Результати двох досліджень свідчать, що кращий серцево-судинний ефект із найменшим ризиком кумуляції препаратів досягається при поєднанні двох груп препаратів із поступовим титруванням доз протягом 7 діб, починаючи із 40 мг фуросеміду та 100 мг спіронолактону, щоденним підвищенням доз на 40 мг та 100 мг відповідно, максимально — до 160 мг/добу фуросеміду та 400 мг/добу спіронолактону [25, 29, 30].

Серед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) з доведеним впливом на прогноз [31, 32] (еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл) перевагу надають тим препаратам, які меншою мірою зв'язуються з білками плазми: якщо у хворого виявлено гіпоальбумінемію гіпопротеїнемію, призначають лізиноприл та еналаприл. Крім того, лізиноприл — це активна речовина (не потребує активації в печінці), виводиться переважно нирками, але біодоступність зазначеного лікарського засобу становить 30%. Еналаприл, навпаки, має високу біодоступність — до 70%, але потребує активації в печінці до еналаприлату, елімінується також переважно нирками [7, 24, 26].

Щодо блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), які можуть бути альтернативою ІАПФ згідно з чинними стандартами, то вони практично повністю зв'язуються з білками плазми, переважно з альбуміном, і їх концентрація зростає при порушенні білково-синтетичної функції печінки. Тому необхідно з обережністю титрувати дозу у пацієнтів із дисфункцією печінки для запобігання розвитку побічних ефектів. Хоча, за даними досліджень, фармакокінетика та фармакодинаміка ірбесартану суттєво не змінюються, відповідно, коригування дози не потрібне [7, 24, 26, 33, 34].

β-Адреноблокатори (β-АБ) показані усім хворим з ХСН з ФВ ≤40–45%. β-АБ з доведеним впливом на віддалений прогноз (зниження ризику передчасної смерті та повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу) у пацієнтів із ХСН [35–39] (небіволлол, метопролол, карведилол)

є ліпофільними, тобто метаболізуються переважно в печінці. При порушенні кровообігу в печінці кліренс цих препаратів знижується, збільшується період напіввиведення, результатом чого є їх кумуляція та збільшення ймовірності виникнення побічних ефектів. Потенційною перевагою біспрололу є його здатність у рівних співвідношеннях виводитися печінкою та нирками. Гідрофільні β-АБ, які елімінуються нирками, не рекомендовані пацієнтам із ХСН через те, що їх вплив на прогноз не доведений [7, 24, 26].

Івабрадин — єдиний представник інгібіторів і_f-каналів, який метаболізується системою цитохрому Р450 і на 70% зв'язується з білками плазми, тому при порушенні функції печінки цей препарат необхідно призначати обережно [7, 24, 40].

Варфарин метаболізується в системі цитохрому Р450 й екскретується із жовчю. При печінковій недостатності здатність печінки до інактивації варфарину знижується, і дія препарату значно підсилюється, тому необхідно пам'ятати, що у таких хворих початкова доза варфарину має найменше не перевищувати 5 мг (за наявності коагулопатії при тяжкій печінковій недостатності слід ретельно зважити доцільність призначення препарату) [7].

При тяжкій ХСН для корекції гіпотензії з метою запобігання розвитку гострої ішемії печінки доцільно застосовувати лікарські засоби з позитивним інотропним ефектом (добутамін, допамін, левосимендан) [3, 5–7, 24]. Цікаве дослідження було проведено в Японії Hisahito Shinagawa і співавт., у якому взяли участь 133 пацієнти з декомпенсованою ХСН з ФВ ≤40% і рівнем САТ 90–120 мм рт. ст. Учені проаналізували можливість вирішення питання про необхідність введення інотропних засобів залежно від рівня загального білірубіну. Було зроблено висновок, що рівень білірубіну >22 ммоль/л на фоні декомпенсації ХСН може бути предиктором необхідності введення інотропних препаратів [41].

Для корекції гіпоальбумінемії доцільно застосовувати 10–20% альбумін під контролем його рівня у плазмі крові [5, 6, 25]. Утім, існує думка, що у пацієнтів з гіпоальбумінемією і резистентним асцитом введення альбуміну в поєднанні з петльовими діуретиками є неефективним [42].

На фоні зниження детоксикаційної функції печінки в крові значно зростає вміст циркулюючих ендогенних нейротоксинів. Для зниження інтоксикації, а також при печінковій енцефалопатії ефективним може бути застосування лактулози, яка зв'язує продукти розпаду білка (аміак та інші

токсини) у кишечнику за рахунок пригнічення росту протеолітичної мікрофлори, посилення росту лактобактерій та прискорення евакуації вмісту кишечника, що скорочує час, потрібний для утворення аміаку [43].

Для збільшення виведення аміаку доцільно використовувати L-орнітин-L-аспартат, основною дією якого є утворення сечовини з аміаку (орнітиновий цикл утворення сечовини) та збільшення утворення НАДФ у мітохондріях гепатоцитів. Також аспартат шляхом трансформації в аланін попереджує виснаження запасів АТФ і знижує активність трансаміназ гепатоцитів [43].

Препарати артишоку мають гепатопротекторні, регенеративні та жовчогінні властивості. Завдяки прискоренню елімінації жовчі токсини, що містяться у ній, швидше потрапляють до кишечника, де інактивуються. Крім того, артишок має додаткові діуретичний і антиоксидантний ефекти [44-46].

Силімарин чинить гепатопротекторний, антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефект, опосередковано впливає на синтез білка гепатоцитами через стимулювання активності РНК-полімерази. Цитопротекторний ефект опосередковується через пригнічення утворення циклооксигенази, лейкотриєнів і вільних радикалів у клітинах Купфера, що зменшує запальні процеси. Результати низки досліджень свідчать про наявність у силімарину імуномодуляторного, антифібротичного та антипроліферативного ефектів. Силімарин інтегрується в мембрани гепатоцитів і перешкоджає проникненню токсинів і ксенобіотиків [47-50]. Автори інших досліджень також повідомляють про кардіопротекторний, антидіабетичний, гіполіпідемічний та нейропротекторний ефекти препарату [51-54]. Ефективною дозою вважається 1200-1500 мг/добу, розділена на 2-3 прийоми [51].

У разі кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу можливе призначення соматостатину, механізм дії якого полягає в пригніченні зовнішньої секреції підшлункової залози, утворення соляної кислоти та гастрину. Унаслідок прямого впливу на гладку мускулатуру судин соматостатин знижує артеріальний кровоплин вісцеральних органів і портальний кровоплин [22, 55].

Резюме

Отже, печінка бере активну участь у патогенезі застійної СН. Показники функції печінки можуть використовуватись як незалежні предиктори віддаленого прогнозу у пацієнтів із СН. Такі хворі вимагають постійного моніторингу не тільки показників

порушення функції печінки (рівень загального білка, альбуміну, показників згортання крові), а й показників холестазу та активації цитолізу (рівень АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, загального білірубину і його фракцій) з метою контролю стану печінки та для оцінки віддаленого прогнозу. Своєчасна адекватна специфічна терапія може позитивно вплинути не лише на стан пацієнтів, а й потенційно – на тривалість їх життя. Останнє має бути доведено у відповідних спланованих дослідженнях.

Література

1. Eipel Ch., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited // *World J. of Gastroenterology*. 2010; 48: 6046-6057.
2. Ezzat W.R., Lauth W.W. Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated // *Amer. J. Physiol.* 1987; 252: H836-H845.
3. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // *Сердечная Недостаточность*. – 2005. – Т. 6. – №1. – С. 28-32.
4. Seeto R.K., Fenn B., Rockey D.C. Ischemic hepatitis clinical presentation and pathogenesis // *Amer. J. Medicine*. 2000; 109: 109-113.
5. Лиховський О.І. Ураження печінки при серцевій недостатності: діагностика та лікування поєднаної гепато-кардіальної патології // *Медичний всесвіт*. – 2004. – Т. 4. – №1. – С. 64-67.
6. Шевченко О.С. Застойна печінка при хронической сердечной недостаточности // *Врачебная практика*. – 2005. – №5. – С. 60-64.
7. Alvarez A.M. et al. Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure // *Int. J. Angiol.* 2001; 20: 135-142.
8. Якупов И.Ф. Влияние состояния печени на течение сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология-кардиохирургия. Лекции для врачей общей практики, практическая медицина*. – 2012. – 05 (60). – С. 104-106.
9. Kierman F. The anatomy and physiology of the liver *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1833; 123: 711-770.
10. Sherlock S. The liver in heart failure: relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J*. 1951;13(3): 273-293.
11. Bynum T.E., Boinott J.K., Maddrey W.C. Ischemic hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24(2): 129-135.
12. Henrion J., Schapira M., Luwaert R., Colin L., Delannoy A., Heller F.R. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases // *Medicine*. 2003; 82: 392-406.
13. Кравчук П.Г., Шевченко О.С., Ярмиш Н.В. Функція печінки і прогресування хронічної серцевої недостатності // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – №5. – С. 44-47.
14. Катикова О.Ю., Кабакова Т.А. Нарушение функций печени у больных с застойной недостаточностью кровообращения // *Клиническая геронтология*. – 2002. – № 2. – С. 14-19.
15. Van Deursen V.M., Damman K., Hillege H.L., Van Beek A.P., Van Veldhuisen D.J., Voors A.A. Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients // *J. Cardiac Failure*. 2009; 16: 84-90.
16. Van Deursen V.M., Edwards Ch., Cotter G., Davison B.A., Damman K., Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M., Ponikowski P., Unemori E., Severin Th., Voors A.A. Liver Function, In-Hospital, and Post-Discharge Clinical Outcome in Patients With Acute Heart Failure-Results From the Relaxin for the Treatment of Patients With Acute Heart Failure Study // *J. Cardiac Failure*. 2014; 20: 407-413.
17. Scholfield M., Schabath M.B., Guglin M. Longitudinal Trends, Hemodynamic Profiles, and Prognostic Value of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Analysis of the ESCAPE Trial // *J. Cardiac Failure*. 2014; 20: 476-484.
18. Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T., Nakano H., Takeuchi I., Naruke T., Ohsaka T., Nishii M., Takehana H., Izumi T. Prognostic Significance of Increased Serum Bilirubin Levels Coincident With Cardiac Decompensation in Chronic Heart Failure // *Circulation J*. 2008; 72: 364-369.
19. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Swedberg K., Wang D., Yusuf S., Michelson E.L., Granger Ch.B. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *European J. Heart Failure*. 2009; 11: 170-177.
20. Lau G.T., Tan H.C., Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation // *Am. J. Cardiol*. 2002; 90: 1405-1409.

21. Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Huffman M.D., Khan S., Kwasny M.J., Fought A.J., Maggioni A.P., Swedberg K., Konstam M.A., Zannad F., Gheorghiad M. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial // *European J. Heart Failure*. 2012; 14: 302-311.
22. Yu S.B., Cui H.Y., Qin M., Liu T., Kong B., Zhao Q.Y., Huang H., Huang C.X. Prevalence and prognostic value of liver function abnormalities in patients with chronic systolic heart failure // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011; 91: 2673-2677.
23. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber Ch., Pachinger O., Frick M., Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance // *European J. Clinical Investigation*. 2011; 42: 153-163.
24. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності // УКЖ. – 2013. – Додаток 1.
25. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis of the European Association for the Study of Liver // *J. Hepatology*. 2010; 53: 397-417.
26. Герасименко О.В., Рудик Ю.С., Сахарова Т.С. Зміни фармакокінетичних параметрів деяких лікарських засобів на тлі розвитку застійних явищ у печінці при хронічній серцевій недостатності // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 3-4. – С. 133-141.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N.Engl.G.Med.* 1999; 341: 709-717.
28. Zannad F., McMurray J.J., Krum Het. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 537-541.
29. Angeli P., Fasolato S., Mazza E. et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial // *Gut*. 2010; 59: 98-104.
30. Santos J., Planas R., Pardo A. et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety // *J. Hepatol.* 2003; 39: 187-192.
31. Effect of enalapril on survival in patients with reduce left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVS Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293-302.
32. Effect of enalapril on mortality in several congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // *N.Engl.G.Med.* 1987; 316: 1429-1435.
33. Marino M.R., Langenbacher K.M., Raymond R.H., Ford N.F., Lasseter K.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patients with hepatic cirrhosis // *J.Clin.Pharmacol.* 1998; 38: 347-356.
34. Brookman L.J., Rolan P.E., Benjamin I.S., Wyld P.J., Lloyd P., Flesch G., Waldmeier F., Sioufi S., Mullins F. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease // *Clin.Pharmacol.Ther.* 1997; 62: 272-278.
35. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial In congestive heart failure (MERIT-HF) // *Lancet*. 1999; 353: 2001-2007.
36. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial In congestive heart failure (MERIT-HF). The MERIT-HF Study Group // *J.A.M.A.* 2000; 283: 1295-1302.
37. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N.Engl.J.Med.* 2001; 344: 1651-1658.
38. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Effect of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // *Circulation*. 2002; 106: 2194-2199.
39. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
40. Bohm M., Borer J., Ian Ford et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study // *Clinical research in cardiology*. – 2012.
41. Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T., Nakano H., Takeuchi I., Osaka T., Nishii M., Takehana H., Izumi T. Increased Serum Bilirubin Levels Coincident With Heart Failure Decompensation Indicate the Need for Intravenous Inotropic Agents // *Int. Heart. J.* 2007; 48: 195-204.
42. Chalasani N., Gorski J.Ch., Horlander J.C., Craven R., Hoen H., Maya J., Brater D.C. Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses Furosemide in Hypoalbuminemic Patients // *J.Am.Soc.Nephrol.* 2001; 12: 1010-1016.
43. Полуніна Т.Е., Маев І.В. Печеночна енцефалопатія. Алгоритм диференціальної діагностики і тактика ведення // Медичинський альманах. 2010; №1: 169-170.
44. Gebhardt R. Prevention of tauroolithate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus*) leaves // *Planta Med.* 2002; 68(9): 776-79.
45. Gebhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1997; 144: 279-286.
46. Ozlem Aksu, Basar Altinterim. Hepatoprotective effects of artichoke (*Cynara scolymus*) // *Cilt.* 2013; 1: 44-49.
47. Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillan E., Morales-Gonzalez A., Esquivel-Soto J., Esquivel-Chirino C., Garcia-Luna M., Gayosso-de-Lucio J.A. Hepatoprotective effect of silymarin // *World J. Hepatol.* 2014; 6(3): 144-149.
48. Dehmlow C., Erhard J., de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin // *Hepatology*. 1996; 23: 749-754.
49. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 139-143.
50. Karimi G., Vahabzadeh M., Lari P., Rashedinia M., Moshiri M. «Silymarin», a promising pharmacological agent for treatment of diseases // *Iran J. Basic Med. Sci.* 2011; 14: 308-317.
51. Shamama J., Kanchan Kohli; Mushir Ali. Reassessing Bioavailability of Silymarin // *Alternative Medicine Review*. 2011; 16: 239-249.
52. Lirussi F., Beccarello A., Zanette G. et al. Silybin-betacyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver disease. Efficacy study of a new preparation of an anti-oxidant agent // *Diabetes Nutr. Metab.* 2002; 15:222-231.
53. Rao P.R., Viswanath R.K. Cardioprotective activity of silymarin in ischemia-reperfusion-induced myocardial infarction in albino rats // *Exp. Clin. Cardiol.* 2007;12: 179-187.
54. Radko L., Cybulski W. Application of silymarin in human and animal medicine // *J. Preclin. Clin. Res.* 2007; 1: 22-26.
55. Ушкалова Е.А. Применение октреотида в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2005. – №1. ■

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Шановні читачі!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати – 150,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення	Дата здійснення операції																											
	Сума:																											
	Платник:																											
	Місце проживання:																											
	Отримувач:										ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																	
	Код ЄДРПОУ:										Розрахунковий рахунок:										МФО банку:							
	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
	Призначення та період платежу:																											
	Платник:										Контролер:					Бухгалтер:					Касир:							
	Квитанція	Дата здійснення операції																										
Сума:																												
Платник:																												
Місце проживання:																												
Отримувач:										ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																		
Код ЄДРПОУ:										Розрахунковий рахунок:										МФО банку:								
3		8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:																												
Платник:										Контролер:					Бухгалтер:					Касир:								

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг



ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів
із артеріальною гіпертензією
й кардіальними, ренальними
та гепатогенними набряками*



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. **Склад:** діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипамід 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС C03B A10. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *coma hepatica*); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчокам'яній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. **Інші:** тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомagneзіурія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомagneзіємія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Р.п. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі +25 °C, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

* Інструкція для медичного застосування препарату.



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

Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН

Н.А. Ткач

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний, не только ограничивающим качество и продолжительность жизни пациентов, но и приводящим к определенным медико-социальным, в том числе экономическим проблемам [30, 31]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности данной патологии в мире [3, 29].

Для любого врача ХСН ассоциируется в первую очередь с наличием отечного синдрома. С избыточным накоплением жидкости связано большинство жалоб пациента (одышка, отеки, сердцебиение, ортопноэ и т.д.). Соответственно, одним из основных принципов терапии ХСН является устранение отечного синдрома, которое достигается путем назначения диуретиков.

Современная база литературных источников, касающихся применения диуретиков при СН, весьма обширна [3, 12, 20, 33]. Несмотря на кажущуюся достаточно изученность данного вопроса, диуретики —

самые неисследованные препараты. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с сердечной декомпенсацией ни у кого не вызывают сомнений, с другой — проведение плацебо-контролируемых исследований с использованием мочегонных препаратов не представляется возможным по этическим мотивам. Так или иначе, диуретики априори относятся к основным и необходимым препаратам для лечения ХСН [26].

Основная цель терапии мочегонными препаратами заключается в том, чтобы достигнуть и поддерживать эуволемическое состояние пациента с помощью их наиболее низких доз. При этом доза диуретика должна регулироваться в соответствии с индивидуальными клиническими потребностями в течение длительного периода (табл. 1). Согласно действующим рекомендациям [26] правильно обученные пациенты могут самостоятельно варьировать дозы мочегонных препаратов, основываясь на данных контроля признаков «застоя» и ежедневного измерения массы тела.

Таблица 1. Диуретики, применяемые при ХСН в Украине

Диуретики	Начальная доза, мг	Диапазон терапевтических доз, мг/сут
Петлевые: фуросемид торасемид	20-40 5-10	40-240* 10-40**
Тиазидные: гидрохлортиазид	12,5-25	25-100
Тиазидоподобные: ксипамид	20-40	40 (80)
Калийсберегающие: спиронолактон, эплеренон	25 – при комбинации с ИАПФ (БРА) 50 – без ИАПФ (БРА)	25-50 – при комбинации с ИАПФ (БРА) 75-150 – без ИАПФ (БРА)
Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. *При инфузионном введении – 5-40 мг/ч; **при инфузионном введении – 5-20 мг/ч.		

Таблица 2. Исследования с использованием тиазидных диуретиков в лечении и профилактике СН

Автор/год	Название/цель	Пациенты	Лечение	Результат M±m
Dormans, 1996	Открытое исследование Оценка эффективности тиазидов в лечении СН	20 пациентов с тяжелой застойной СН и резистентностью к диуретической терапии, с использованием высоких доз фуросемида	Присоединение гидрохлортиазида к ранее назначенным препаратам	Снижение веса – 6,7±3,3 кг/пац Повышение суточного диуреза – 1166±940 мл (p<0,001) Увеличение натрийуреза – 8±6% (p<0,001) Побочные эффекты – 15/20 пац. с гипокалиемией <3,5 ммоль/л
Davies, 2006	Двойное слепое РКИ Оценка эффективности тиазидов в профилактике СН	33 357 пациентов с АГ с высоким риском в возрасте ≥55 лет	Амлодипин или лизиноприл против хлорталидона	Относительный риск (95% доверительный интервал) Госпитализация в течение 1 года – 2,22 (1,69-2,91) Смерть в течение 1 года – 2,08 (1,58-2,74)

Какому диуретику отдать предпочтение в той или иной ситуации, зависит от фармакокинетики, механизма действия и возможных побочных эффектов [7, 9].

Большинство работ посвящено исследованию петлевых диуретиков как наиболее хорошо изученных и преимущественно назначаемых пациентам с ХСН. Важную роль играют и калийсберегающие диуретики (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР), однако в настоящее время они рассматриваются в первую очередь как средства модификации клинического прогноза, применяемые в малых дозах [8, 16, 20]. Вызывает обоснованный интерес место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении ХСН, поскольку они также включены в рекомендации по лечению пациентов с ХСН [26]. В то же время в литературе им уделяется намного меньше внимания, нежели вышеуказанным группам диуретических средств.

Первый тиазидный диуретик гидрохлортиазид синтезирован в 1952 году, а в 1956 году он был внедрен в клиническую практику и стал широко использоваться. Несмотря на многолетнее применение тиазидных диуретиков, они не потеряли своей актуальности и сегодня. Эти препараты отличаются по силе диуретического эффекта от петлевых диуретиков, однако занимают достаточно очерченную «нишу» в лечении пациентов с ХСН. В ряде клинических исследований тиазидные диуретики продемонстрировали свою эффективность у больных с тяжелой застойной (декомпенсированной) СН [8] (табл. 2).

В 2009 году международный комитет экспертов предложил оставить тиазидные диуретики в перечне ВОЗ основных лекарственных средств, применяемых при ХСН, поскольку «тиазидные диуретики являются препаратами для эффективного, недорогого и в целом хорошо переносимого лечения» [1].

При этом гидрохлортиазид рассматривается в качестве препарата сравнения для всего класса тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Указано, что другие представители этого класса могут быть использованы как альтернативные препараты, в зависимости от качества, цены и наличия на локальных рынках.

В настоящее время различают тиазидные (гидрохлортиазид, хлортиазид, бендрофлюметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, трихлорметиазид, гидрофлуметиазид, бензтиазид) и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, ксипамид, индапамид). Несмотря на различия фармакокинетических характеристик, все они считаются эффективными в сопоставимых дозах. На сегодняшний день обе вышеуказанные группы препаратов рассматриваются преимущественно как «вспомогательные», для преодоления резистентности к диуретической терапии при ХСН [10, 13, 22, 25, 27].

В течение достаточно длительного периода из этой группы препаратов у пациентов с ХСН в Украине использовался только гидрохлортиазид (как зарегистрированный в нашей стране и экономически доступный). В последние годы на отечественном рынке появился представитель тиазидоподобных диуретиков – ксипамид, который, в отличие от Украины, давно известен и успешно применяется во всем мире [14].

По мишени действия тиазидные и тиазидоподобные диуретики практически не отличаются, однако ввиду некоторых различий фармакодинамических свойств обнаруживают различия в их клинической эффективности.

Особенностью фармакодинамики ксипамида является то, что, воздействуя только на начальный отдел дистального почечного канальца, по выраженности своего диуретического эффекта он сопоставим с петлевыми диуретиками (рис. 1). При этом

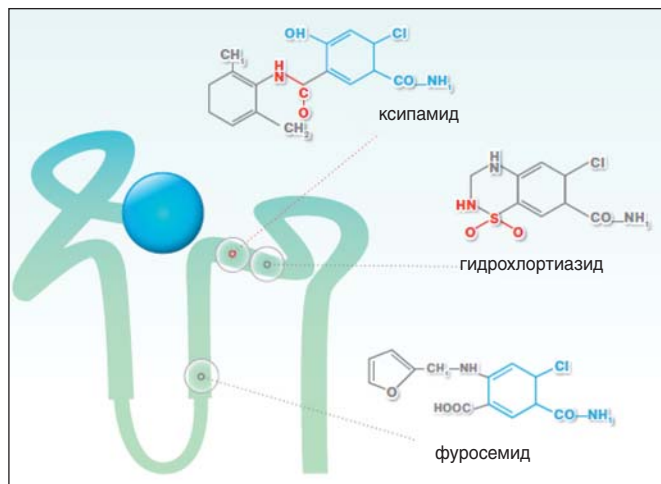


Рис. 1. Химическая структура и мишень действия ксипамида в сравнении с другими диуретиками (J. Greven, 1991)

начало и продолжительность действия соизмеримы с таковыми гидрохлортиазида [11].

Выгодной особенностью ксипамида является двойной путь его элиминации (табл. 3.), что позволяет использовать препарат даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. В то время как гидрохлортиазид не эффективен при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин, ксипамид проявляет свою диуретическую эффективность у больных с величиной СКФ 10-15 мл/мин [11, 14]. При этом на фоне приема ксипамида отмечается пролонгированный диурез без нарушения регуляции по цепи канальцево-гломерулярной обратной связи и развития синдрома рикошета [15].

Исследование, включившее пациентов с отеками кардиального, почечного или печеночного генеза, показало, что ксипамид в дозе 40 мг/сут и фуросемид 40 мг/сут увеличивают среднесуточное выделение мочи на 70 и 75% соответственно [8], тогда как в другом исследовании с участием эдематозных больных применение равных доз ксипамида и фуросемида сопровождалось увеличением объема выведенной мочи на 10 и 13% соответственно [19]. У пациентов с декомпенсированной ХСН назначение ксипамида в дозе 40 мг/сут обеспечивало диурез, соответствовавший таковому на фоне использования

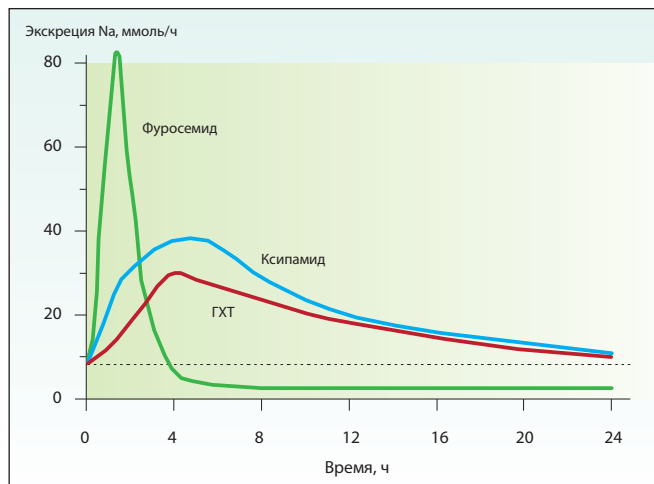


Рис. 2. Уровень экскреции натрия после однократного приема диуретиков

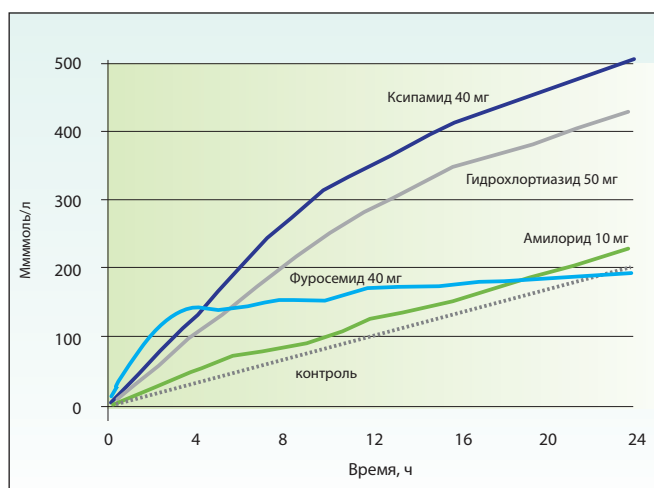


Рис. 3. Кумулятивное суточное выведение натрия на фоне приема различных диуретиков

фуросемида в дозе 25 мг/сут, причем применение обоих препаратов обеспечивало достижение максимального эффекта на третьи сутки регулярного приема [4].

Как известно, выраженность мочегонного эффекта диуретических средств определяется их способностью стимулировать натрийурез. Высокий натрийуретический эффект фуросемида непродолжителен и существенно снижается к 4-му часу от момента приема препарата, после чего возможно наступление «рикошетного» эффекта задержки

Таблица 3. Сравнительная фармакокинетика ксипамида и гидрохлортиазида

Препарат	Начало действия, ч	Максимальный эффект, ч	Биодоступность, %	Время полувыведения, ч	Путь элиминации
Гидрохлортиазид	1-2	4	60-80	10-16	95% почки 5% печень
Ксипамид	1	3-6	90	15-25	30-40% почки 60-70% печень, кишечник

Таблица 4. Влияние диуретиков на углеводный и липидный обмены

Группа	Препарат	Углеводный обмен	Липидный обмен
Тиазиды	Гидрохлортиазид	↓↓	↓
Тиазидоподобные	Ксипамид	+-	+-
Петлевые	Фуросемид, торасемид, этакриновая кислота	↓	↓
Калийсберегающие	Спиронолактон	+-	+-
Осмотические	Маннитол	+-	+-

Примечание: ↓↓ – дозозависимый негативный эффект; ↓ – слабый негативный эффект; +- – нейтральный эффект.

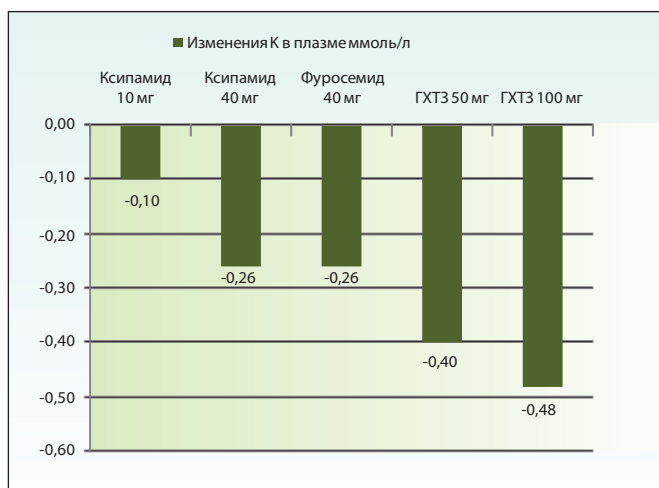


Рис. 4. Влияние диуретиков на уровень калия в плазме крови

ионов Na^+ , перекрывающего достигнутый перед этим натрийурез [11, 16], что может потребовать введения повторной дозы лекарственного средства.

В отличие от фуросемида, у ксипамида и гидрохлортиазида пик натрийуреза не столь значителен, однако продолжительность данного эффекта существенно больше (рис. 2). При этом суммарное выведение натрия в течение суток достоверно выше в сравнении с фуросемидом [14] (рис. 3).

У пациентов с отеками, обусловленными застойной СН, применение ксипамида в дозе 40 мг/сут через день в течение 2 недель приводило к увеличению диуреза, максимум которого достигался в первый и третий дни. Экскреция натрия была самой высокой в первый день, а экскреция калия – на седьмой [2].

При рассмотрении проблемы переносимости диуретической терапии необходимо коснуться соответствующих различий между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в отличие от тиазидных диуретиков, оказывающих потенциально негативный эффект на углеводный и липидный обмены, тиазидоподобные мочегонные средства в данном аспекте «нейтральны» [32] (табл. 4).

Хорошо известным побочным эффектом тиазидных диуретиков является повышенное выведение калия (рис. 4). В отношении абсолютного количества экскретируемого калия ксипамид в два раза более безопасен в сравнении с гидрохлортиазидом и сопоставим с фуросемидом [14]. Однако равномерное на протяжении суток действие ксипамида за счет длительного периода полувыведения позволяет активизировать процессы его компенсаторного физиологического пополнения из тонкого кишечника по электрохимическому градиенту концентрации [28, 34] и избежать развития осложнений, ассоциированных с гипокалиемией.

В настоящее время тиазидные и тиазидоподобные диуретики продолжают рассматриваться как полезное дополнение к петлевым диуретикам и АМР. Их назначение оправдано с целью преодоления резистентности к диуретической терапии у пациентов с ХСН. Применение комбинации петлевых диуретиков для устранения резистентности к диуретической терапии считается нежелательным [17, 21]. В практической работе следует учитывать, что присоединение к петлевым диуретикам гидрохлортиазида ограничено при клиренсе креатинина <40 мл/мин (что, к сожалению, наблюдается у декомпенсированных пациентов с ХСН в 60–70% случаев).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что добавление в схему лечения тиазидных или тиазидоподобных диуретиков является важным элементом стратегии преодоления рефрактерного отеочного синдрома при ХСН. В отличие от гипотиазида ксипамид не оказывает существенного влияния на почечную гемодинамику и СКФ и является эффективным средством даже в случаях терминальной почечной недостаточности. 24-часовой натрийуретический эффект ксипамида в дозе 40 мг превышает таковой как при приеме фуросемида 40 мг, так и гидрохлортиазида 50 мг. При этом, в отличие от фуросемида, ксипамид не вызывает развития «рикошетного» эффекта задержки натрия.

Литература

- 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Review of the available evidence on Thiazides Diuretics in the management of Heart Failure for the who model list of essential medicines. Geneva, 2009.
- Antonelli S., di Napoli M., Leone G. Ricerche cliniche sulla titolazione diuretica della xipamide // Policlinico – 1979. – 86/1; 34-42.
- Bleumink G.S. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study / G.S. Bleumink, A.M. Knetsch, M.C. Sturkenboom, S.M. Straus, A. Hofman, J.W. Deckers, J.C. Witteman, B.H. Stricker // Europ. Heart J. – 2004. – Vol. 25(18). – P. 1614-9.
- Bonaduce D., Ferrara N., Canonico V. et al. Xipamide treatment in congestive heart failure: double-blind trial with furosemide // Curr Ther Res. – 1982. – 31; 293-301.
- Christ M., Ludwig N., Maisch B. Value of aldosterone receptor blockade in diuretic therapy of patients with chronic heart failure // Herz. – 2002. – 27: 135-49.
- Costanzo M.R., Johannes R.S., Pine M., Gupta V., Saltzberg M., Hay J. et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database // Am. Heart J. – 2007. – 154: 267-77.
- Faris R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int. J. Cardiol. – 2002. – 82; 149-58.
- Fischer R., Lenhart A. Experience with a new diuretic // Med. Welt. – 1970. – 21; 270-273.
- Futerman L.G., Lemberg L. Diuretics, the most critical therapy in heart failure, yet often neglected in the literature // Am. J. Crit Care. – 2003. – 12: 376-80.
- Guntheroth W.G. Decompensated heart failure and diuretic resistance // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – 48:1059-60.
- Henness D., Wenig T. Single-dose evaluations of xipamide: a comparison study with furosemide and hydrochlorothiazide // Clinical Therapeutics. – 1979. – 2; 277-286.
- Iyengar S., Abraham W.T. Diuretics for the treatment of acute decompensated heart failure // Heart Fail. Rev. – 2007. – 12: 125-30.
- Iyengar S., Abraham W.T. Diuretic resistance in heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. – 2006. – 3: 41-5.
- Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function // European Journal of Clinical Pharmacology – 1984. – 26/4; 513-520.
- Kult J., Larrat V. Xipamid bei chronischem Nierenversagen: Therapeutische Erfahrungen // Nieren – und Hochdruckkrankheiten. – 1995. – 24; 1-11.
- Leary W., Asmal A., Reyes A. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide // Current therapeutic Researcher. – 1980. – 27; 16-21.
- Neuberg G.W., Miller A.B., O'Connor C.M., Belkin R.N., Carson P.E., Cropp A.B. et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure // Am. Heart J. – 2002. – 144: 31-8.
- Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: Loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists // Congestive Heart Fail. – 2002 – 8: 307-12.
- Piyasena K., Havard C., Weber J. Xipamide – a potent new diuretic // Current medical research and Opinion. – 1975. – 3; 121-125.
- Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure: Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC) // Circ.J. – 2007; 71: 1137-40.
- Ravnan S.L., Ravnan M.C., Deedwania P.C. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure // Congest. Heart Fail. – 2002. – 8: 80-5.
- Rosenberg J., Gustafsson F., Galatius S., Hildebrandt P.R. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2005. – 19: 301-6.
- Sica D.A. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics // Congest. Heart Fail – 2003. – 9: 287-92.
- Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P., Reitberger U., Gutzwiller F., Folath F. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2002. – 91: 1467-75.
- Sun W.Y., Reiser I.W., Chou S.Y. Risk factors for acute renal insufficiency induced by diuretics in patients with congestive heart failure // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – 47: 798-808.
- The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. The latest Guidelines feature new evidence on diagnosis, drugs, and devices // European Heart Journal. – 2012 (33). – 1703-1711.
- Tuma P., Hrdy P. Diuretics in therapy of diuretic resistance by patients with congestive heart failure // Vnitr. Lek. – 2006. – 52: 782-9.
- Бабский Е.Б. Физиология человека // Медицина. – 1985. – 370-371.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 94-108; 165-192.
- Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012; 1: 8-13.
- Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: практ. посіб. – 2004. – С. 131-134.
- Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология. – 2000. – Т. 40. – № 2. – С. 83-89.
- Несукай Е.Г., Савустьяненко А.В. Сравнение наименьших эффективных пероральных доз торасемида и фуросемида в лечении хронической сердечной недостаточности // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342).
- Шмидт В., Тевс Г. Физиология человека // Мир. – 1996. – Т. 3; 748-752. ■

Кордарон®

форма випуску таблетки № 30

200 мг

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ¹

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Показання для застосування.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь. Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатриальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму). Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла). Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози. Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї із допоміжних речовин.

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу torsades de pointes: протиаритмічні засоби Іа класу (хінідін, гідрохінідин, дизопірамід); протиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласертон (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спірамідин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози. Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату: по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди — протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем. Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон® таблетки 200 мг № 30.

Рекомендації 2015 Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та попередження раптової серцевої смерті*

*Переклад пунктів 6 та 7 рекомендацій.

**Робоча група Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC)
щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями
та попередження раптової серцевої смерті**

За загальною редакцією
Європейської асоціації педіатричної кардіології та вроджених вад серця (AEPC)

Автори/члени робочої групи: **Сильвія Дж. Пріорі** (Silvia G. Priori) (Голова робочої групи) (Італія), **Каріна Бломстрьом-Лундквіст** (Carina Blomstrom-Lundqvist) (Співголова робочої групи) (Швеція), **Андреа Маццанті** (Andrea Mazzanti) (Італія), **Ніко Блом** (Nico Blom)^a (Нідерланди), **Мартін Борггрефе** (Martin Borggrefe) (Німеччина), **Джон Камм** (John Camm) (Велика Британія), **Перрі Марк Елліот** (Perry Mark Elliott) (Велика Британія), **Донна Фітцсаймонс** (Donna Fitzsimons) (Велика Британія), **Роберт Хатала** (Robert Hatala) (Словаччина), **Герхард Хіндрікс** (Gerhard Hindricks) (Німеччина), **Паулюс Кіркхоф** (Paulus Kirchhof) (Велика Британія/Німеччина), **Кельд К'єльдсен** (Keld Kjeldsen) (Данія), **Карл-Хейнц Кук** (Karl-Heinz Kuck) (Німеччина), **Антоніо Ернандес-Мадрид** (Antonio Hernandez-Madrid) (Іспанія), **Ніколаос Ніколаоу** (Nikolaos Nikolaou) (Греція), **Тоне М. Нореквал** (Tone M. Norekval) (Норвегія), **Крістіан Спаулдінг** (Christian Spaulding) (Франція) та **Дірк Дж. Ван Вельдх'юсен** (Dirk J. Van Veldhuisen) (Нідерланди).

Рецензенти документа: **Філіпп Коль** (Philippe Kolh) (Клінічні рекомендації Координатор рецензії CPG Review Coordinator) (Бельгія), **Грегори І. Х. Ліп** (Gregory Y. H. Lip) (Клінічні рекомендації Координатор рецензії CPG Review Coordinator) (Велика Британія), **Стефан Агевалл** (Stefan Agewall) (Норвегія), **Гонзало Барон-Ескуівіас** (Gonzalo Baron-Esquivias) (Іспанія), **Джузеппе Боріані** (Giuseppe Boriani) (Італія), **Вернер Будтс** (Werner Budts) (Бельгія), **Ектор Буено** (Hector Bueno) (Іспанія), **Давід Каподанно** (Davide Capodanno) (Італія), **Шіпіоне Карері** (Scipione Carerj) (Італія), **Марія Г. Креспо-Лейро** (Maria G. Crespo-Leiro) (Іспанія), **Мартін Черні** (Martin Czerny) (Швейцарія), **Крісті Дітон** (Christi Deaton) (Велика Британія), **Добромір Добреєв** (Dobromir Dobrev) (Німеччина), **Четін Ерол** (Cetin Erol) (Туреччина), **Мауріціо Галдерізі** (Maurizio Galderisi) (Італія), **Булент Горенек** (Bulent Gorenek) (Туреччина), **Томас Крейбел** (Thomas Kriebel) (Німеччина), **П'єр Ламб'є** (Pier Lambiase) (Велика Британія), **Патріціо Ланцелотті** (Patrizio Lancellotti) (Бельгія), **Дейдре А. Лейн** (Deirdre A. Lane) (Велика Британія), **Ірен Ланг** (Irene Lang) (Австрія), **Атанасіос Дж. Маноліс** (Athanasios J. Manolis) (Греція), **Жуа Мораіс** (Joao Morais) (Португалія), **Хав'єр Морено** (Javier Moreno) (Іспанія), **Массімо Ф. П'єполі** (Massimo F. Piepoli) (Італія), **Франс Х. Руттен** (Frans H. Rutten) (Нідерланди), **Беата Средніава** (Beata Sredniawa) (Польща), **Хосе Л. Заморано** (Jose L. Zamorano) (Іспанія) та **Файє Заннад** (Faiez Zannad) (Франція).

Абревіатури та акроніми

АПФ	Ангіотензинперетворювальний фермент	СНЗФВ	Серцева недостатність із збереженням фракції викиду
ФП	Фібриляція передсердь	СНЗнФВ	Серцева недостатність із зниженою фракцією викиду
АНА	Американська кардіологічна асоціація	СР	Співвідношення ризиків
AMIOVIRT	«Аміодарон у порівнянні з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором»: рандомізоване дослідження серед пацієнтів з неішемічною дилатаційною кардіоміопатією та безсимптомною нестійкою тахікардією шлуночків	ІКД	Імплантований кардіовертер-дефібрилятор
БРА	Блокатор рецептора ангіотензину II	БЛНПГ	Блокада лівої ніжки пучка Гіса
АКПШ	Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка	LMNA	Ламін А/С
АВ	Атріовентрикулярний	ЛШ	Лівий шлуночок/лівошлуночковий
AVID	«Протиаритмічні лікарські засоби в порівнянні з імплантованим дефібрилятором»	ФВ ЛШ	Фракція викиду лівого шлуночка
CARE-HF	«Серцева ресинхронізація – серцева недостатність (CArdiac REsynchronization – Heart Failure)»	ВТЛШ	Виносний тракт лівого шлуночка
CASH	Дослідження «Зупинка серцевої діяльності», Гамбург	MADIT	Багатоцентрове дослідження імплантації автоматичного дефібрилятора
CAT	Дослідження «Кардіоміопатія»	MIRACLE	Багатоцентрове синхронізоване рандомізоване клінічне дослідження
ДІ	Довірчий інтервал	AMP	Антагоніст мінералокортикоїдного рецептора
CIDS	Канадське дослідження імплантованого дефібрилятора	мс	мілісекунда
СМР	Серцевий магнітний резонанс	НШТ	Нестійка шлуночкова тахікардія
COMPANION	Дослідження «Порівняння терапії лікарськими засобами, стимуляції ритму серця та дефібриляції при серцевій недостатності»	NYHA	Нью-Йоркська кардіологічна асоціація (New York Heart Association)
CPT	Серцева ресинхронізуюча терапія	OPTIC	Дослідження «Оптимальна фармакологічна терапія для пацієнтів з кардіовертером- дефібрилятором»
CPT-ІКД	Бівентрикулярний електрокардіостимулятор з функцією кардіоверсії-дефібриляції	ВШ	Відношення шансів
CPT-ЕКС	Бівентрикулярний електрокардіостимулятор	ШЕ	Шлуночкова екстрасистоля
ДКМП	Дилатаційна кардіоміопатія	ПСШ	Програмована стимуляція шлуночків
DEFINITE	Дослідження лікування за допомогою дефібриляторів при неішемічній кардіоміопатії	RAFT	Дослідження «Ресинхронізація – дефібриляція при амбулаторному лікуванні серцевої недостатності»
ЕКГ	Електрокардіограма/ електрокардіографічний	БПНПГ	Блокада правої ніжки пучка Гіса
EHRA	Європейська асоціація серцевого ритму (European Heart Rhythm Association)	РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
ESC	Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology)	REVERSE	Дослідження «Заміна ремоделювання ресинхронізацією при систолічній дисфункції лівого шлуночка»
СН	Серцева недостатність	MIRACLE ICD	Багатоцентрове синхронізоване рандомізоване клінічне дослідження ІКД
		ВР	Відносний ризик
		ПШ	Правий шлуночок
		РСС	Раптова серцева смерть
		SCD-HeFT	Дослідження «Раптова серцева смерть при серцевій недостатності»
		ША	Шлуночкова аритмія
		ФШ	Фібриляція шлуночків
		ШТ	Шлуночкова тахікардія
		VTACH	Дослідження «Абляція шлуночкової тахікардії при коронарній хворобі серця»

Коментар

керівника відділу серцевої недостатності Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, президента Української асоціації фахівців з серцевої недостатності, професора Л.Г. Воронкова

Вихід довгоочікуваних нових рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями (ША) та з попередження раптової серцевої смерті (РСС), безперечно, є значущою подією як для кардіологів, так і для фахівців з інвазивної аритмології, у тому числі тих, що працюють в Україні. Високий методологічний та науковий рівень зазначеного документа є запорукою того, що на найближчі кілька років він буде базою для реалізації відповідних профілактичних і лікувальних заходів у кардіологічних пацієнтів.

Пропоновані увазі читачів 6-й та 7-й розділи зазначених рекомендацій стосуються лікування ША і профілактики РСС у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН)/дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та з кардіоміопатіями. Порівняно з попередніми редакціями аналогічного документа відповідно до розширення набутої доказової бази в більшому обсязі й більш деталізовано викладено положення, що стосуються використання сучасних високотехнологічних лікувальних методів — імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів (ІКД), кардіоресинхронізуючої терапії (КРТ) та катетерної абляції. Поряд з тим достатня увага приділяється медикаментозним методам профілактики й контролю ША, які, як видно з документа, застосовуються як самостійно, так і в комбінації зі згаданими вище немедикаментозними технологіями. Варто зазначити, що у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ (як коронарогенної, так і некоронарогенної природи) єдиним фармакологічним засобом, що чинить ефективну супресію ША і водночас не спричиняє погіршення клінічного прогнозу, є аміодарон. Слід звернути увагу, що застосування останнього, поряд із катетерною абляцією, розглядається як рекомендована опція (класи I, Іа) у випадках рецидивів стійкої ШТ на фоні використання ІКД та у пацієнтів з нападами стійкої ШТ без ІКД. Остання позиція є найбільш актуальною в нашій країні, де, на жаль, застосування превентивної ІКД-стратегії у зазначеній категорії хворих залишається з відомих причин проблематичним. Наразі маємо не втрачати надію на відповідне покращення ситуації в майбутньому, мобілізовуючи увесь наявний арсенал медикаментозних призначень та втручань у кожному індивідуальному випадку.

Вступ

Цей документ створений як Європейське оновлення керівництва Американського коледжу кардіології (ACC)/Американської кардіологічної асоціації (АНА)/ESC 2006 р. щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями (ША) та попередження раптової серцевої смерті (РСС)¹. У світлі найновіших погоджувальних документів щодо лікування пацієнтів з ША, випущених визнаними міжнародними товариствами, які займаються

проблемами ритму серця^{2, 3}, Комітет з розробки керівництв ESC вирішив зосередити зміст цього документа на попередженні РСС. Оновлення вносяться регулярно з урахуванням нових аналітичних висновків щодо природного перебігу захворювань, які провокують РСС, та результатів завершених масштабних досліджень, що можуть вплинути на методи лікування серцевої недостатності (СН), включаючи як фармакологічні засоби, так і апаратну терапію.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Класи рекомендацій	Визначення	Запропоноване формулювання
Клас I	Відомості та/або загальна згода про те, що надане лікування або процедура має перевагу, несе користь, є ефективним (-ою)	Рекомендовано/показано
Клас II	Суперечливі відомості та/або відмінності думок щодо користі/ефективності зазначеного лікування або процедури	
Клас IIa	Вагомість відомостей/думки свідчать на користь доцільності/ефективності	Слід узяти до уваги
Клас IIb	Доцільність/ефективність менше засвідчена відомостями/думками	Можна взяти до уваги
Клас III	Відомості або загальна згода свідчать, що зазначене лікування або процедура недоцільні/неефективні та в деяких випадках можуть заподіяти шкоду	Не рекомендується

Таблиця 2. Рівні доказів

Рівень доказів А	Дані, отримані в результаті кількох рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень доказів В	Дані, отримані в результаті одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказів С	Погоджена думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстрові дослідження

6. Терапевтичні підходи до лікування пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка за наявності або відсутності серцевої недостатності

ША виявляють у більшості пацієнтів із СН, і раптова смерть часто трапляється в цій популяції пацієнтів^{1, 8, 295, 296}. Наявність та тяжкість ША зростають разом із тяжкістю СН, але їх цінність щодо прогнозу раптової смерті нез'ясована²⁹⁷⁻³⁰⁰. Дійсно, визначати підвищений ризик раптової смерті у пацієнтів із СН сумнозвісно важко, а єдиним відомим встановленим — та незалежним — зв'язком є зв'язок з тяжкістю дисфункції ЛШ або ФВ ЛШ.

6.1. Первинне попередження раптової серцевої смерті

Застосування лікарських засобів у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Оптимальна фармакологічна терапія інгібіторами АПФ (або, при непереносимості, БРА), бета-блокаторами та АМР рекомендується пацієнтам із СН при систолічній дисфункції (LVEF ≤35-40%) для зниження загальної смертності та частоти РСС	I	A	301-304
АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатор рецептора ангіотензину II; СН – серцева недостатність; АМР – антагоніст мінералокортикоїдного рецептора; РСС – раптова серцева смерть. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

6.1.1. Лікарські засоби

Інгібітори АПФ, бета-блокатори та АМР рекомендуються пацієнтам із СН при систолічній дисфункції (ФВ ЛШ ≤35-40%), оскільки вони знижують загальну та раптову смертність⁸ (див. розділ 5).

Інгібітори АПФ знижують загальну смертність на 15-25% та рекомендуються всім пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ^{8, 305}.

Бета-блокатори знижують смертність на ~35% та мають протиішемічні властивості, які призводять до специфічної протиаритмічної дії, і такі препарати особливо знижують частоту раптової смерті.⁸ Останні дані Групи співпраці з питань застосування бета-блокаторів при серцевій недостатності піддали сумніву клінічне твердження про те, що бета-блокатори покращують прогноз для пацієнтів із СН та ФП, і вони наполягають, що клініцисти мають обирати терапію відповідно до підгрупи пацієнтів із СН³⁰⁶. Для подальшого дослідження цього провокативного спостереження автори визнають, що «терміново необхідні та з нетерпінням очікуються дані досліджень саме пацієнтів із СН та ФП»³⁰⁷.

АМР знижують смертність та рівень раптової смерті серед пацієнтів із СН, які вже приймали інгібітори АПФ та терапію бета-блокаторами^{143, 308, 309}. У найновішому дослідженні із застосуванням еплеренону 20% пацієнтів також мали імплантовані апарати (ІКД або бівентрикулярний кардіостимулятор), але препарат був однаково ефективним як у пацієнтів з апаратною терапією, так і без такої³⁰⁹. Такий сприятливий ефект АМР на частоту РСС серед пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ був підтверджений метааналізом шести досліджень, який показав, що у пацієнтів, які отримували терапію АМР, спостерігалася на 23% менша імовірність РСС порівняно з контрольною групою [ВР 0,77 (95% ДІ 0,66-0,89), $p=0,001$]³¹⁰. Діуретики та дигоксин все ще застосовуються багатьма пацієнтами із СН, але вони не знижують загальної або раптової смертності. Тільки блокатори рецепторів ангіотензину та івабрадин рекомендуються підгрупам пацієнтів із СН⁸. Аміодарон не впливає на результати лікування пацієнтів із СН¹³², а з урахуванням частоти прояву його токсичності⁸ цей препарат не рекомендується для загального застосування у таких пацієнтів. Втім, у випадках симптоматичної шлуночкової (тахі-)аритмії у пацієнтів із СН (наприклад, пацієнти, які страждають від імпульсів дефібрилятора або нестійкої ША, що спричиняє симптоми) аміодарон є протиаритмічним препаратом вибору через те, що він не погіршує результати лікування¹³². Інші протиаритмічні препарати не рекомендуються пацієнтам із СН з міркувань безпеки⁸.

За останні 10 років поширилася думка про те, що у багатьох пацієнтів з ознаками та симптомами СН спостерігається нормальна або збережена фракція викиду (СНЗФВ)^{8, 311}. Багато методів лікування, що покращують виживання при СН зі зниженою фракцією викиду (СНЗнФВ), менш ефективні при СНЗФВ. Відносно велика частка таких пацієнтів мають несерцеві супутні захворювання, і тому раптова смерть трапляється часто³¹², а достатньо потужних досліджень із застосуванням ІКД та бівентрикулярного кардіофібрилятора немає. Стали доступними (у 2005 р.) найбільш широкомасштабні дослідження препаратів, які застосовуються при СН, проведені до позитивних результатів значущих досліджень ІКД^{63, 64} та бівентрикулярного електрокардіостимулятора^{313, 314}; свідчення цих досліджень призвели до появи потужних рекомендацій керівництв щодо СН та шаленого росту частоти їх застосування^{7, 315}.

6.1.2. Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори

Імплантований кардіовертер-дефібрилятор у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
ІКД терапія рекомендується для зниження частоти РСС серед пацієнтів із симптоматичною СН (клас II-III за класифікацією NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ після 3 або більше місяців оптимальної медикаментозної терапії, чия очікувана тривалість життя становить щонайменше 1 рік при позитивному функціональному статусі:			
– при ішемічній етіології (щонайменше через 6 тижнів після інфаркту міокарда)	I	A	63, 64
– при неішемічній етіології	I	B	64, 316, 317
СН – серцева недостатність; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація; РСС – раптова серцева смерть. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

Ранні дослідження щодо цінності ІКД при дисфункції ЛШ були проведені серед пацієнтів з попередньою зупинкою серця (тобто превентивні заходи були вторинними) або серед таких, які потребували додаткових електрофізіологічних критеріїв¹.

Два великі дослідження надали дані щодо первинного попередження РСС за допомогою ІКД серед пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ: дослідження SCD-HeFT⁶⁴ та «Багатоцентрове дослідження імплантації автоматичного дефібрилятора II» (MADIT-II)^{63, 318}. У SCD-HeFT застосування ІКД було пов'язане зі зниженням ризику смерті на 23% [співвідношення ризиків (СР) 0,77 (95% ДІ 0,62–0,96), $p=0,007$] та абсолютним зниженням смертності на 7% через 5 років (з 29 до 22%). При застосуванні ІКД показник раптової смерті знизився на 60%³¹⁹. Вплив на загальну смертність не відрізнявся залежно від ішемічного та неішемічного походження СН, але спостерігалася різниця залежно від класу за класифікацією NYHA: ІКД були дуже ефективними серед пацієнтів класу II, але помітного впливу на смертність серед пацієнтів класу III не було. В MADIT-II серед пацієнтів групи застосування ІКД загальна смертність знизилася на 31% [СР 0,69 (95% ДІ 0,51–0,93), $p=0,016$], а пізніший аналіз цього дослідження показав, що користь застосування ІКД у цій популяції мала залежність від часу³¹⁸ з більшою перевагою у пацієнтів, чий індекс інфаркту міокарда був віддаленіший від рандомізації. Одночасно з багатьма даними, які свідчать на користь застосування ІКД у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда (тобто ішемічної етіології), серед пацієнтів з СНЗнФВ з неішемічною етіологією також спостерігається зниження загальної та аритмічної смертності. У «Дослідженні лікування за допомогою дефібриляторів при неішемічній кардіоміопатії» (DEFINITE)³¹⁶ спостерігалася незначне зниження смертності в групі застосування ІКД [СР 0,65 (95% ДІ 0,40–1,06), $p=0,08$], тоді як показник раптової серцевої смертності значно знизився [HR 0,20 (95% ДІ 0,06–0,71), $p=0,006$]. У дослідженні SCD-HeFT⁶³ тенденція до зниження загальної смертності [СР 0,73 (95% ДІ 0,50–1,07), $p=0,06$] спостерігалася серед пацієнтів без попереднього перенесеного інфаркту (та з неішемічною СН). У тому ж дослідженні серед пацієнтів з ішемічною етіологією також спостерігалася лише тенденція до зниження загальної смертності [СР 0,79 (95% ДІ 0,60–1,04), $p=0,05$], ймовірно, через те, що дві підгрупи були надто малими для досягнення статистичної значущості⁶³. Відповідно, в метааналізі п'яти досліджень первинного попередження із залученням 1854 пацієнтів з неішемічною СН, проведеному Дезаї (Desai) та співавт.³¹⁷, застосування ІКД було пов'язане зі значним, на 31%, зниженням загальної смертності [СР 0,69 (95% ДІ 0,55–0,87), $p=0,002$]. ІКД терапія не рекомендується пацієнтам із СН на останній стадії (клас IV за

класифікацією NYHA) та іншим пацієнтам, чия очікувана тривалість життя становить менше 1 року.

Останнім часом немає РКД, які б демонстрували цінність ІКД у пацієнтів без проявів симптомів (клас I за класифікацією NYHA) при систолічній дисфункції (ФВ ЛШ $\leq 35-40\%$) або у пацієнтів із СН та збереженою ФВ ЛШ $>40-45\%$, тому ІКД не рекомендується в них як первинний запобіжний захід.

6.1.3. Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори у пацієнтів класу IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації в очікуванні трансплантації серця

Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори у пацієнтів класу IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації в очікуванні трансплантації серця			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Імплантацію ІКД слід розглядати як первинний та вторинний превентивний заходи щодо РСС для пацієнтів, що очікують на трансплантацію серця	IIa	C	320, 321
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; РСС – раптова серцева смерть. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації. Дані рандомізованого дослідження щодо цінності ІКД для пацієнтів класу IV за класифікацією NYHA відсутні. Загальноприйнято, що ІКД терапія не рекомендується пацієнтам з тяжкими проявами симптомів, стійких до фармакотерапії, які не є кандидатами на встановлення бівентрикулярного електрокардіостимулятора або трансплантацію серця^{8, 11}. Однак ситуація з амбулаторними пацієнтами класу IV в очікуванні на трансплантацію серця може відрізнятись. Часто такі пацієнти вимушені очікувати щонайменше 1 рік, і у них спостерігається високий ризик раптової смерті. Дані двох спостережних досліджень, у рамках яких загалом було обстежено 2 тис. пацієнтів (одне нове, а інше – більш раннє, з низьким рівнем застосування бета-блокаторів)³²¹, свідчать про краще виживання серед пацієнтів з ІКД.			

6.1.4. Серцева ресинхронізуюча терапія

6.1.4.1. Серцева недостатність при зниженій фракції викиду лівого шлуночка та пацієнти класу III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації/амбулаторні пацієнти класу IV

Для пацієнтів із синусовим ритмом рекомендації надано відносно морфології з БЛНПГ порівняно з її відсутністю, а також тривалості QRS (120-150 мс порівняно з понад 150 мс)¹⁰ (табл. А цього розділу). Для пацієнтів з ФП рекомендації надано в таблиці В цього розділу.

Таблиця А. Серцева ресинхронізуюча терапія при первинних превентивних заходах щодо раптової смерті серед пацієнтів із синусовим ритмом та пацієнти функціонального класу III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації/амбулаторні пацієнти класу IV

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
СРТ рекомендується для зниження загальної смертності серед пацієнтів з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ та БЛНПГ, незважаючи на щонайменше 3 місяці оптимальної фармакологічної терапії, чия очікувана тривалість життя становить не менше 1 року при позитивному функціональному статусі:			322-326
– з тривалістю QRS більше 150 мс	I	A	313, 314, 327-329
– з тривалістю QRS 120-150 мс	I	B	313, 314
СРТ слід або можна розглядати для зниження загальної смертності серед пацієнтів з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ без БЛНПГ, незважаючи на щонайменше 3 міс оптимальної фармакологічної терапії, чия очікувана тривалість життя становить не менше 1 року при позитивному функціональному статусі:			326 323-325
– з тривалістю QRS більше 150 мс	IIa	B	313, 314
– з тривалістю QRS 20-150 мс	IIb	B	313, 314
СРТ – серцева ресинхронізуюча терапія; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; мс – мілісекунда. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

Два великі РКД [дослідження «Порівняння терапії лікарськими засобами, стимуляції ритму серця та дефібриляції при серцевій недостатності» (COMPANION)³¹³ та дослідження «Серцева ресинхронізація – серцева недостатність» (CARE-HF)³¹⁴] серед пацієнтів із СН від помірної до тяжкої (клас III-IV) та синусовим ритмом показали, що СРТ зменшує частоту ускладнень та смертність у цій популяції.

COMPANION залучило пацієнтів із СНЗнФВ при тривалості QRS ≥ 120 мс. При порівнянні з пацієнтами тільки на оптимальній фармакологічній терапії

Таблиця В. Серцева ресинхронізуюча терапія при первинних превентивних заходах щодо раптової смерті серед пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь класу III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації/амбулаторні пацієнти класу IV

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
СРТ слід взяти до уваги для зниження загальної смертності серед пацієнтів з хронічною СН, QRS ≥ 120 мс та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, залишаються у функціональному класі III за класифікацією NYHA/амбулаторно-му класі IV, незважаючи на щонайменше 3 міс оптимальної фармакологічної терапії, чия очікувана тривалість життя становить не менше 1 року при позитивному функціональному статусі, при умові 100% отримання бівентрикулярної стимуляції якомога швидше	IIa	B	330, 331
АВ-вузлову абляцію слід розглядати у випадку неповної бівентрикулярної стимуляції	IIa	B	332, 333

АВ – атріовентрикулярний; СРТ – серцева ресинхронізуюча терапія; СН – серцева недостатність; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація.
^a Клас рекомендації.
^b Рівень доказів.
^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.

спостерігалася тенденція до зниження загальної смертності при СРТ пейсмейкері (СРТ-ЕКС) [СР 0,76 (95% ДІ 0,58-1,01), $p=0,059$], та при СРТ-ІКД відбувалося зниження загальної смертності на 36% [СР 0,64 (95% ДІ 0,48-0,86), $p=0,003$]. СРТ-ІКД, але не СРТ-ЕКС, знижує рівень РСС у цьому дослідженні.

Також при тривалості QRS ≥ 120 мс у дослідженні CARE-HF необхідно було дотримуватися додаткових критеріїв десинхронії серед пацієнтів з QRS інтервалом 120-149 мс. СРТ-ЕКС знизив загальну смертність на 36% [СР 0,64 (95% ДІ 0,48-0,85), $p<0,002$]⁶⁴. У розширеному звіті дослідження CARE-HF (середній період подальшого спостереження 37 міс) СРТ-ЕКС також знизив показник раптової смерті на 46% [СР 0,54 (95% ДІ 0,35-0,84), $p=0,005$], зі зниженням загальної смертності на той момент на 40% [СР 0,60 (95% ДІ 0,47-0,77), $p<0,001$]³³⁵.

Разом дослідження COMPANION та CARE-HF надають потужні свідчення на користь застосування

СРТ (СРТ-ЕКС або СРТ-ІКД) у пацієнтів із СНЗнФВ з проявами симптомів від помірних до тяжких з подовженою тривалістю QRS, особливо з морфологією БЛНПГ. Кілька інших досліджень, реєстрових та метааналізів, звернулися до проблеми відповіді на СРТ, ґрунтуючись на QRS морфології, і більшість з них підтвердили думку про те, що QRS морфологія при БЛНПГ визначає підгрупу пацієнтів з більшою перевагою (стислий огляд основних досліджень, реєстрових та метааналізів наведено тут).

Дані реєстрового дослідження ІКД³²⁶, отримані від Medicare, яке охоплювало 14 946 пацієнтів, показали, що СРТ-ІКД не був ефективним для пацієнтів з БЛНПГ, як видно з підвищення смертності за 3 роки БЛНПГ порівняно з БЛНПГ [СР 1,37 (95% ДІ 1,26-1,49), $p<0,001$]. Дослідження «Заміна ремоделювання ресинхронізацією при систолічній дисфункції лівого шлуночка» (REVERSE)³³⁶ підтвердило зниження в комбінованому клінічному результаті тільки у пацієнтів з БЛНПГ (ВР 0,53; $p<0,0032$) та показало відсутність переваг для пацієнтів не з БЛНПГ (ВР 0,74; $p=0,21$). Аналогічно аналіз QRS морфології в дослідженні MADIT-CRT³²² показав зниження первинного очікуваного результату у пацієнтів з БЛНПГ QRS морфологією (СР 0,47; $p<0,001$), але не серед пацієнтів не з БЛНПГ QRS морфологією (HR 1,24, $p=0,257$). Також цікаво, що ризики ШТ, ФШ та смерті були значно зниженими тільки у пацієнтів з БЛНПГ. Нещодавно опублікований довготривалий аналіз залучених пацієнтів у дослідження MADIT-CRT¹⁴⁸ підтверджує, що через 7 років подальшого спостереження користь СРТ-ІКД стосовно виживання спостерігалася тільки у пацієнтів з БЛНПГ QRS морфологією [СР 0,59 (95% ДІ 0,43-0,80), $p<0,001$], тоді як пацієнти не з БЛНПГ QRS морфологією продемонстрували відсутність ефекту та ймовірну шкоду, пов'язану із СРТ-ІКД [СР 1,57 (95% ДІ 1,03-2,39) $p=0,04$]. Коли дані дослідження «Ресинхронізація – дефібриляція при амбулаторному лікуванні серцевої недостатності» (RAFT) були проаналізовані, на основі QRS морфології СРТ продемонстрована більша користь серед пацієнтів з БЛНПГ порівняно не з БЛНПГ морфологією³²³. Цікаво, що у пацієнтів не з БЛНПГ QRS морфологією при QRS >160 мс спостерігалася помірне зниження первинного результату лікування [СР 0,52 (95% ДІ 0,29-0,96), $p=0,033$]. Незважаючи на той факт, що в цій групі було лише 53 пацієнти, ймовірна користь СРТ при не БЛНПГ QRS морфології за наявності помітного подовження QRS (QRS ≥ 160 мс) варта вивчення. Це спостереження підтримується

результатами метааналізу, проведеного Кліландом (Cleland) та співавт.³³⁴ із залученням даних досліджень CARE-HF, багатоцентрового синхронізованого рандомізованого клінічного дослідження (MIRACLE), REVERSE, багатоцентрового синхронізованого рандомізованого клінічного дослідження ІКД (MIRACLE ICD) та RAFT. Незважаючи на виявлену користь СРТ у пацієнтів з БЛНПГ при однофакторному аналізі, результати багатфакторної моделі передбачають, що тільки тривалість QRS прогнозувала обсяг впливу СРТ на результат терапії. Нері (Nery) та співавт.³²⁴ представили метааналіз клінічних досліджень СРТ, зосереджених на 485 пацієнтах з БЛНПГ QRS морфологією, і показали відсутність користі ресинхронізаційної терапії [CP 2,04 (95% ДІ 1,32-3,15), $p=0,001$] (на жаль, дані щодо тривалості QRS не надані).

Сіпахі (Sipahi) та співавт.³²⁵ провели метааналіз, в якому було вивчено 33 клінічні дослідження щодо впливу QRS морфології на СРТ, але тільки чотири з них (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT та RAFT) включали результати відповідно до QRS морфології. Коли вони досліджували вплив СРТ на комбіновані побічні клінічні явища у 3349 пацієнтів з БЛНПГ на вихідному рівні, то виявили зниження ризику на 36% при застосуванні СРТ [RR 0,64 (95% ДІ 0,52-0,77), $p<0,00001$]. Втім, такої користі не спостерігалось серед пацієнтів не з БЛНПГ патологіями [RR 0,97 (95% ДІ 0,82-1,15), $p=0,75$]³²⁵. Цікаво, що при обмеженні аналізу дослідженнями без ІКД (CARE-HF та COMPANION) користь СРТ так само спостерігалась тільки у пацієнтів з БЛНПГ ($p<0,000001$).

В останньому великому метааналізі шести РКД (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, MIRACLE, RAFT та REVERSE)³³⁷, який включав 6914 учасників (1683 не з БЛНПГ QRS морфологією), СРТ не була пов'язана зі зниженням рівня смертності та/або частоти госпіталізації з приводу СН серед пацієнтів не з БЛНПГ QRS морфологією [CP 1,09 (95% ДІ 0,85-1,39)]³³⁷.

Таким чином, широкий QRS при не БЛНПГ морфології все ще залишається непевною сферою щодо застосування СРТ. На основі цих даних, незважаючи на той факт, що більшість пацієнтів в Європі отримують СРТ-ІКД³¹⁴, наші рекомендації стосуються СРТ загалом.

Існують невідповідності в попередніх документах [керівництва Фонду Американського коледжу кардіології/АНА та погоджувального документа щодо стимуляції серцевого ритму Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA)/ESC] стосовно класу рекомендацій щодо СРТ у пацієнтів з QRS між 120 та 150 мс. Згідно з даними метааналізу Сіпахі (Sipahi)

та співавт.³²⁸ СРТ значно знизила загальну смертність або частоту госпіталізації серед пацієнтів з тривалістю QRS ≥ 150 мс [RR 0,60 (95% ДІ 0,53-0,67), $p<0,001$], але не серед пацієнтів з тривалістю QRS 120-150 мс [RR 0,95 (95% ДІ 0,82-1,10), $p=0,49$]. Втім, методологічні проблеми через складність аналізу в дослідженні, проведеному Сіпахі (Sipahi) та співавт., визначені³³⁸, і тому висновок про ефективність СРТ тільки у пацієнтів з тривалістю QRS ≥ 150 мс на сьогодні слід вважати виключно дослідницьким³³⁸. СРТ не рекомендується пацієнтам із СН при тривалості комплексу QRS <120 мс³³⁹.

СРТ слід брати до уваги стосовно пацієнтів з ФП зі значно зниженою ФВ ЛШ, але така терапія не показала зниження смертності або частоти раптової смерті серед таких пацієнтів^{8, 340}. У дослідженні RAFT у 229 (або 13% загальної популяції з 1798 осіб) пацієнтів спостерігалась ФП або тріпотіння на вихідному рівні³²⁷. Оскільки формально значної взаємодії між вихідним ритмом та ефектом лікування не було (ІКД порівняно з СРТ-ІКД, $p=0,14$), кількість пацієнтів в цьому дослідженні була малою, і вплив на пацієнтів з ФП або тріпотінням передсередь виявився меншим, ніж у таких із синусовим ритмом. Успіх СРТ у пацієнтів з ФП здебільшого визначався за ступенем бівентрикулярної стимуляції серцевого ритму, а у багатьох пацієнтів цього можна досягти лише за допомогою АВ-вузлової абляції¹⁰.

Оскільки рішення щодо проведення АВ-вузлової абляції у таких пацієнтів ще й досі є предметом певних суперечок, останні дані передбачають, що тривале виживання після СРТ серед пацієнтів з ФП, які пройшли АВ-вузлову абляцію, подібне до такого, що спостерігається серед пацієнтів із синусовим ритмом³³³. Підсумовуючи вищезазначене, СРТ можна розглядати у пацієнтів із СН, постійною ФП та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, якщо: 1) необхідна стимуляція шлуночків та 2) майже 100% стимуляції шлуночків досягається з допомогою СМР при АВ-вузловій абляції або фармакологічному регулюванні (рівень рекомендацій класу 2А-В).

6.1.4.2. Серцева недостатність при зниженій фракції викиду лівого шлуночка та пацієнти класу ІІІ, але зі слабо вираженими симптомами (клас ІІ за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації)

У двох контрольованих дослідженнях рандомізували 3618 пацієнтів зі слабкою СН у групі оптимальної фармакологічної терапії та ІКД або оптимальної фармакологічної терапії та СРТ-ІКД^{327, 329}.

Дослідження MADIT-CRT³²⁹ залучило 1820 пацієнтів зі слабо вираженою симптоматикою (клас І або ІІ за класифікацією NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 30\%$ при тривалості QRS комплексу ≥ 130 мс. Первинний звіт

Таблиця С. Застосування дефібрилятора^а в серцевій ресинхронізаційній терапії при первинному попередженні раптової смерті у пацієнтів із синусовим ритмом при помірній серцевій недостатності (клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації)

Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б	Посилання ^с
СРТ-ІКД рекомендується для зниження загальної смертності серед пацієнтів з тривалістю QRS комплексу ≥ 130 мс при ФВ ЛШ $\leq 30\%$ та БЛНПГ, незважаючи на щонайменше 3 місяці оптимальної фармакологічної терапії, чия очікувана тривалість життя становить не менше 1 року при позитивному функціональному статусі	I	A	J148, 322, 323, 325, 327, 329
СРТ-ІКД може бути взята до уваги для попередження госпіталізації з приводу СН пацієнтів з тривалістю QRS комплексу ≥ 150 мс, безвідносно QRS морфології, та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на щонайменше 3 місяці оптимальної фармакологічної терапії, чия очікувана тривалість життя становить не менше 1 року при позитивному функціональному статусі	IIb	A	148, 327-329, 334

СРТ-ІКД – бівентрикулярний електрокардіостимулятор з функцією кардіоверсії-дефібриляції; СН – серцева недостатність; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; мс – мілісекунда.

^а Ці рекомендації стосуються безпосередньо СРТ-ІКД, оскільки в дослідженнях впливу ресинхронізації на пацієнтів класу II за класифікацією NYHA застосовувалися тільки СРТ-ІКД.

^б Клас рекомендації.

^с Рівень доказів.

^д Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.

показав зниження на 34% основного кінцевого показника загальної смертності або явищ СН [25,3% порівняно з 17,2% для ІКД порівняно із СРТ-ІКД; СР 0,66 (95% ДІ 0,52-0,84), $p=0,001$]. Відповідно до довгострокового звіту про наступне спостереження дослідження MADIT-CRT (середній період якого – 7 років)¹⁴⁸ СРТ-ІКД значно знизив смертність [СР 0,59 (95% ДІ 0,43-0,80), $p<0,001$] порівняно з просто ІКД, що, втім, обмежувалося пацієнтами з БЛНПГ на вихідному рівні, тоді як сприятливого впливу у таких без БЛНПГ не спостерігалось ($p<0,001$ для взаємодії) (табл. С цього розділу).

Дослідження RAFT³²⁷ залучило 1798 пацієнтів із СН від слабкої до помірної (клас II або III за класифікацією NYHA), ФВ ЛШ $\leq 30\%$ та тривалістю QRS комплексу ≥ 120 мс (або стимульована тривалість QRS комплексу ≥ 200 мс). Порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки ІКД, група СРТ-ІКД показала зниження RR на 25% при загальній смертності [СР 0,75 (95% ДІ 0,62-0,91), $p=0,003$], що підтверджує систематичне застосування СРТ у пацієнтів із СНзФВ при слабкому прояві симптомів.

6.2. Шлуночкова екстрасистоля у пацієнтів зі структурним захворюванням серця/дисфункцією лівого шлуночка

Лікування пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка та шлуночковою екстрасистоєю			
Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б	Посилання ^с
У пацієнтів з частою симптоматикою ШЕ або НШТ:			
Слід взяти до уваги застосування аміодарону	IIa	B	64
Слід взяти до уваги катетерну абляцію	IIa	B	341-343
Слід взяти до уваги катетерну абляцію у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, пов'язаною із ШЕ	IIa	B	341-343

ЛШ – лівий шлуночок; НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія; ШЕ – шлуночкова екстрасистоля.
^а Клас рекомендації.
^б Рівень доказів.
^с Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.

ШЕ та цикли НШТ часто зустрічаються у пацієнтів з дисфункцією ЛШ і можуть бути наслідком або причиною дисфункції ЛШ. ШЕ та цикли НШТ у суб'єкта зі структурним захворюванням серця сприяють підвищенню ризику смертності, а більше 10 ШЕ на годину або циклів НШТ є припустимим маркером підвищеного ризику³⁴⁴. Якщо у пацієнтів проявляються симптоми через ШЕ або НШТ, або у випадку сприяння ШЕ або НШТ зниженню ФВ ЛШ («кардіоміопатія, спровокована тахікардією»), слід взяти до уваги застосування аміодарону.

Високе навантаження ШЕ (понад 24%) у пацієнтів з дисфункцією ЛШ та порівняно короткий інтервал зчеплення ШЕ (менше 300 мс) передбачає кардіоміопатію, спровоковану ШЕ³⁴². Катетерна абляція у таких пацієнтів може пригнічувати ШЕ та відновлювати функцію ЛШ³⁴¹.

6.3. Стійка шлуночкова тахікардія

6.3.1. Терапія лікарськими засобами

Лікування пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка та стійкою рецидивуючою мономорфною шлуночковою тахікардією			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Оптимізація медикаментозної терапії СН відповідно до поточних керівництв щодо СН рекомендується пацієнтам з дисфункцією ЛШ та стійкою ШТ	I	C	8
Слід взяти до уваги терапію аміодароном для попередження ШТ у пацієнтів з ІКД або без нього	IIa	C	64
СН – серцева недостатність; ЛШ – лівий шлуночок; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ШТ – шлуночкова тахікардія. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

Пацієнтів з дисфункцією ЛШ за наявності або без СН, яка проявляється стійкою ШТ, слід лікувати відповідно до поточних опублікованих керівництв щодо СН, подібно до пацієнтів з дисфункцією ЛШ без ШТ⁸. Крім того, терапія стійкої ШТ лікарськими засобами має бути спрямована на максимальну симпатичну блокаду. В дослідженні MADIT-II пацієнти з ІКД, які отримували терапію найвищими дозами бета-блокаторів, мали значне зниження частоти нападів рецидиву ШТ або ФШ, викликаних інтервенцією ІКД, порівняно з пацієнтами, які не приймали бета-блокатори [СР 0,48 (95% ДІ 0,26-0,89), $p=0,02$]⁸. Дослідження «Оптимальна фармакологічна терапія для пацієнтів з кардіовертером-дефібрилятором» (ОРТИС) порівнювало застосування бета-блокаторів, соталолу та бета-блокаторів у комбінації з аміодароном для попередження імпульсів ІКД¹⁵⁶. Аміодарон у комбінації з бета-блокаторами значно знижує ризик імпульсу порівняно з монотерапією бета-блокаторами [СР 0,27 (95% ДІ 0,14-0,52), $p<0,001$] та соталолом [СР 0,43 (95% ДІ 0,22-0,85), $p=0,02$]. Втім, припинення прийому препарату частіше траплялося у пацієнтів, які приймали соталол або аміодарон у комбінації з бета-блокатором. Рівень припинення прийому досліджуваного препарату в 1 рік становив 18,2% для аміодарону, 23,5% для соталолу та 5,3% для монотерапії бета-блокатором.

У дослідженні SCD-HeFT пацієнти з дисфункцією ЛШ та СН класу II або III за класифікацією NYHA отримували звичайну СН-терапію, звичайну

терапію в комбінації з аміодароном або звичайну терапію та застосовували однокамерний ІКД⁶⁴. Порівняно зі звичайною СН-терапією додавання аміодарону не підвищило рівень смертності.

6.3.2. Катетерна абляція

Попередження рецидивів шлуночкової тахікардії у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка та стійкою шлуночковою тахікардією			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Невідкладна катетерна абляція в спеціалізованих або досвідчених центрах рекомендується пацієнтам з проявами постійної ШТ або електричного шторму в результаті імпульсу ІКД	I	B	183
Пацієнтам з рецидивом ІКД імпульсів, викликаних стійкою ШТ, рекомендується приймати аміодарон або пройти катетерну абляцію	I	B	64, 156, 184-186
ІКД імплантація рекомендується пацієнтам, які проходять катетерну абляцію, якому б із критеріїв відбору вони не відповідали	I	C	Робоча група експертів цього дослідження
У пацієнтів з ІКД після першого нападу стійкої ШТ слід взяти до уваги призначення аміодарону або катетерну абляцію	IIa	B	64, 184-186
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ШТ – шлуночкова тахікардія. ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

Залежно від основного субстрату катетерна абляція при стійкій ШТ може призвести до різкого припинення та зниження частоти рецидивів ШТ у пацієнтів зі структурним захворюванням серця.

6.3.2.1. Пацієнти з дисфункцією лівого шлуночка

У пацієнтів з дисфункцією ЛШ та стійкою ШТ повторний вхід, опосередкований рубцем, є частим патофізіологічним механізмом, і абляція спрямована на критичний істмус із контуром повторного входу. ШТ здебільшого мономорфна. Якщо ЕКГ у 12 відведеннях клінічної ШТ недоступна пацієнтам з ІКД, довжина циклу збереженої електрограми ІКД під час ШТ може полегшити визначення клінічної ШТ при електрофізіологічному обстеженні.

Зазвичай застосовуються зрошувані абляційні катетери, які сприяють глибшому формуванню ураження та знижують ризик формування опіку під час передачі енергії. Наразі найкраща аблятивна стратегія невідома. РКД порівняння катетерної абляції під час ШТ при підході на основі субстрату недостатньо. Крім того, немає згоди щодо ідеального результату процедури. При виключенні всіх клінічних ШТ неіндуцибельність ШТ після абляції може бути кращим кінцевим результатом процедури.

У пацієнтів можуть траплятися електричні шторми. Катетерна абляція може різко припинити такі явища з потенційною загрозою для життя та знижувати рівень рекурентних нападів електричного шторму порівняно із застосуванням тільки медикаментозної терапії¹⁸³. Пацієнти із ШТ, пов'язаною з рубцем після інфаркту міокарда, схильні до кращого результату після катетерної абляції, ніж пацієнти із ШТ, спричиненою неішемічною кардіоміопатією. П'ять проспективних досліджень вивчали роль катетерної абляції в лікуванні стійкої ШТ¹⁸⁴⁻¹⁸⁸. Автори багаточентрового дослідження катетерів «Термокул» повідомили про значний успіх, визначений як усунення всіх індукційних ШТ на 49% та середньострокове звільнення від ШТ на 53% впродовж понад 6 міс наступного спостереження¹⁸⁵. У дослідженні багаточентрової групи дослідників охолоджених РЧ значний успіх, визначений як виключення всіх індукційних ШТ, був досягнутий у 41% пацієнтів¹⁸⁴. Звільнення від рецидиву ША було зареєстровано у 46% пацієнтів під час наступного спостереження впродовж 8±5 міс. У проспективному дослідженні Євро-ШТ абляція була успішною у 81% пацієнтів, а звільнення від рецидиву ШТ досягли 51% пацієнтів¹⁸⁶. Дослідження «Картування субстрату та абляція при синусовому ритмі для припинення тахікардії» (SMASH-VT) вивчало роль катетерної абляції у лікуванні пацієнтів з попереднім інфарктом міокарда та зниженою ФВ ЛШ¹⁸⁷. Пацієнти проходили імплантацію ІКД з приводу ФШ, гемодинамічно нестабільної ШТ або синкопе при індукційній ШТ під час інвазивного електрофізіологічного тестування. Контрольна група проходила тільки імплантацію ІКД. Ніхто з пацієнтів не приймав протиаритмічні препарати. Катетерна абляція проводилася із застосуванням субстрат-спрямованого підходу, націленого на аномальні потенціали шлуночка під час синусового ритму без необхідності провокації ШТ.

Упродовж середнього періоду наступного спостереження 23±6 міс відбулося значне зниження частоти нападів ШТ: із 33% у контрольній групі до 12% у групі проведення абляції. Більше того, після катетерної абляції рівень адекватних імпульсів ІКД знизився з 31 до 9%.

Дослідження «Абляція шлуночкової тахікардії при коронарній хворобі серця» (VTACH) проспективно рандомізувало пацієнтів з попереднім інфарктом міокарда на групу зниженої фракції викиду ($\leq 50\%$) та гемодинамічно стабільної ШТ для проходження катетерної абляції або групу з відсутньою додатковою терапією, окремо від ІКД¹⁸⁸. Первинним очікуваним результатом був час до першого рецидиву ШТ або ФШ. Рівень виживання без рецидиву ШТ понад 24 міс був вищим у групі проходження абляції порівняно з контрольною групою [47% порівняно з 29%, СР 0,61 (95% ДІ 0,37-0,99), $p=0,045$]. Середня кількість адекватних імпульсів ІКД на пацієнта на рік знизилася з $3,4\pm 9,2$ до $0,6\pm 2,1$ у пацієнтів, що пройшли абляцію ($p=0,018$). Катетерна абляція не вплинула на смертність.

Загалом рівень успіху катетерної абляції при ШТ визначається обсягом рубцевого навантаження у зв'язку з інфарктом, представленим як ділянки низької напруги в системі електроанатомічного картування²⁰⁹, тоді як вузькоспеціалізовані відділення для лікування пацієнтів, що проходять катетерну абляцію ШО, можуть позитивно впливати на результат²¹⁰.

6.3.2.2. Шлуночкова тахікардія з циркулюючим збудженням ніжки пучка Гіса

Попередження рецидивів шлуночкової тахікардії у пацієнтів з циркулюючим збудженням ніжок пучка Гіса			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Катетерна абляція як першочергова терапія рекомендується пацієнтам при циркулюючому збудженні ніжок пучка Гіса	I	C	345, 346
^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на джерела, що підкріплюють рекомендації.			

Тахікардія з циркулюючим збудженням ніжки пучка Гіса є рідкісною масго-ге-ентру тахікардією, яка зазвичай охоплює праву ніжку пучка Гіса як антероградну та ліву ніжку як ретроградну кінцівку. БЛНПГ морфологію з відхиленням лівої осі видно при 12-канальній поверхневій ЕКГ. Повторний вхід ніжки пучка Гіса часто пов'язаний з кардіоміопатією³⁴⁷. Катетерна абляція однієї з ніжок пучка Гіса є радикальним способом лікування, однак права ніжка є кращою мішенню, оскільки доступ до неї при абляції простіший³⁴⁷. Якщо основне структурне порушення залишається незмінним, слід ретельно продумати одночасне встановлення ІКД³⁴⁷.

6.3.3. Імплантований кардіовертер-дефібрилятор

Імплантація ІКД пацієнтам зі стійкою ШТ збільшує виживання порівняно з протиаритмічною медикаментозною терапією. Дотепер дослідження порівняння катетерної абляції при стійкій ШТ без імплантації ІКД та самої імплантації ІКД не проводилися. З огляду на мізерність даних та досить високий рівень рекурентності після катетерної абляції при стійкій ШТ слід взяти до уваги імплантацію ІКД у всіх пацієнтів з дисфункцією ЛШ (фракція викиду менше 45%) та стійкою ШТ.

7. Кардіоміопатії

Кардіоміопатії — це захворювання міокарда, що характеризуються структурними та функціональними аномаліями міокарда шлуночків, причинами яких є не тільки стеноз, що обмежує кровотік у коронарних артеріях, або умови навантаження, що виходять за межі норми³⁴⁸. Вони згруповані за морфологічними і функціональними характеристиками, з розподілом на сімейні і несімейні форми. Майже всі види кардіоміопатії можуть бути пов'язані зі шлуночковою аритмією і підвищеним ризиком раптової серцевої смерті, що варіює залежно від етіології і тяжкості хвороби.

7.1. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП)

7.1.1. Визначення, епідеміологія та дані щодо виживаності

ДКМП визначається як дилатація ЛШ і систолічна дисфункція за відсутності патологічних умов навантаження або ішемічної хвороби серця (ІХС), достатньої, щоб викликати загальне систолічне порушення³⁴⁸. Деякі генетичні дефекти, які викликають ДКМП, також можуть спричинити систолічну дисфункцію без дилатації лівого шлуночка або призвести до утворення рубців міокарда, що можна виявити тільки за допомогою МРТ серцево-судинної системи.

ДКМП зустрічається у людей різного віку і різної етнічної приналежності. Серед дорослих ця хвороба частіше спостерігається у чоловіків, ніж у жінок, із загальною частотою 1 випадок на 2500 осіб та приблизно розрахованою щорічною захворюваністю 7 випадків на 100 000³⁴⁹. У дітей рівень щорічної захворюваності становить 0,57 випадку на 100 000³⁵⁰.

Потенційно патогенні генетичні мутації зустрічаються щонайменше у 20% дорослих із ДКМП, і у 10-20% родичів наявні ознаки хвороби при клінічному обстеженні³⁵¹. Мутації генів білків саркомерів і десмосом є найбільш поширеними, але мутації в гені, що кодує ламін А/С (LMNA) і десмін, часто спостерігаються у пацієнтів з порушеннями провідності серця^{352, 353}. Невелика частка пацієнтів мають зчеплене з Х-хромосомою захворювання, викликане мутацією в гені, що кодує дистрофін. Значний спектр

набутих порушень можуть викликати ДКМП, у тому числі запальні, інфекційні і системні захворювання, а також різні лікарські засоби і токсини. У деяких випадках генетична схильність пацієнтів до розвитку ДКМП проявляється після впливу екзогенних провокуючих факторів, таких як інфекції, цитотоксичні лікарські засоби, алкоголь і вагітність.

7.1.2. Підхід до стратифікації та управління ризиками

Рівень загальної смертності у суцільній вибірці дорослих пацієнтів з ДКМП значно знизився при використанні нейрогуморальних антагоністів і ресинхронізуючої терапії³⁵⁸. Рівень смертності у дітей з ДКМП є відносно високим протягом першого року життя, але згодом у багатьох із них відновлюється функція або їх стан залишається клінічно стабільним³⁵⁹. Основними серцево-судинними причинами смерті при ДКМП є прогресуюча СН і РСС, вторинні до ША або, рідше, брадиаритмії. Багато неінвазивних параметрів було запропоновано як прогностичні фактори раптової смерті, але в недавньому метааналізі 45 досліджень за участю 6088 пацієнтів за допомогою функціональних та електрокардіографічних параметрів було виявлено тільки помірну відмінність між пацієнтами з високим і низьким рівнем ризику. Найвище відношення шансів (ВШ) спостерігалось для фрагментованого комплексу QRS і альтернації зубця Т; жоден з тестів вегетативної нервової системи не був значущим прогностичним фактором¹¹⁵. Роль МРТ серцево-судинної системи оцінювали в метааналізі дев'яти досліджень у пацієнтів з неішемічною кардіоміопатією³⁶⁰, дійшовши висновку, що пізнє посилення гадолінієм у пацієнтів пов'язане з підвищеним ризиком загальної смертності, госпіталізації з приводу СН і РСС. Зростаюче значення пізнього посилення гадолінієм порівняно з іншими прогностичними маркерами потребує подальшого визначення.

Інвазивне EPS з ПСШ може бути доцільним у пацієнтів з ДКМП¹¹⁵.

7.1.2.1. Дослідження терапії із застосуванням імплантованого кардіовертера-дефібрилятора при дилатаційній кардіоміопатії

У низці досліджень порівнювали ІКД як монотерапію або в комбінації із СРТ порівняно з плацебо або аміодароном у пацієнтів з ДКМП^{64, 151-154, 313, 316, 317, 354}. Більшість досліджень було проведено в період, коли в схему оптимального медикаментозного лікування почали включати інгібітори АПФ, бета-блокатори та АМР³⁵⁸. Перші рандомізовані клінічні дослідження ІКД мали недостатні можливості для виявлення клінічно значущих відмінностей у рівнях виживаності, а в деяких випадках (наприклад, дослідження DEFINITE) загальна смертність була нижчою,

Стратифікація ризику та ведення пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Оптимальна медикаментозна терапія (інгібітори АПФ, бета-блокатори та МРА) рекомендується пацієнтам з ДКМП для зменшення ризику раптової смерті і прогресуючої серцевої недостатності	I	A	8
Швидке виявлення і усунення аритмогенних факторів (наприклад, проаритмічні лікарські засоби, гіпокаліємія) та лікування супутніх захворювань (наприклад, захворювання щитовидної залози) рекомендуються пацієнтам з ДКМП і ША	I	C	8
Коронарна ангіографія рекомендується у стабільних пацієнтів з ДКМП, з проміжним ризиком ІХС і новим початком ША	I	B	8
ІКД рекомендується пацієнтам з ДКМП і гемодинамічно непереносимою ШТ/ШФ, виживаність яких за прогнозом становить >1 року з позитивним функціональним статусом	I	A	151-154
ІКД рекомендується пацієнтам з ДКМП, симптоматичною СН (клас II-III за NYHA) і фракцією викиду $\leq 35\%$, незважаючи на ≥ 3 міс лікування із застосуванням оптимальної фармакотерапії, виживаність яких за прогнозом становить >1 року з позитивним функціональним статусом	I	B	64, 313, 316, 317, 354
Катетерна абляція рекомендується пацієнтам з ДКМП і реципрокною шлуночковою тахікардією за участю ніжок пучка Гіса, рефрактерною до медикаментозної терапії	I	B	8, 208, 345, 346
Застосування ІКД слід розглядати у пацієнтів з ДКМП і підтвердженою хвороботворною мутацією LMNA і клінічними факторами ризику ^d	IIa	B	71
Застосування аміодарону слід розглядати у пацієнтів з ІКД, які зазнали повторних адекватних шоків, незважаючи на оптимальне програмування пристроїв	IIa	C	229
Застосування катетерної абляції може розглядатися у пацієнтів з ДКМП і ША, що не викликані реципрокною шлуночковою тахікардією за участю ніжок пучка Гіса, рефрактерною до медикаментозної терапії	IIb	C	355
Інвазивне електрофізіологічне дослідження серця (EPS) з ПСШ можуть бути розглянуті для стратифікації ризику РСС	IIb	B	115
Аміодарон не рекомендується для лікування безсимптомної нестійкої шлуночкової тахікардії у пацієнтів з ДКМП	III	A	313, 354
Використання блокаторів натрієвих каналів і дронедаарону для лікування ШТ не рекомендується у пацієнтів з ДКМП	III	A	129, 356, 357
АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; ІХС – ішемічна хвороба серця; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; EPS – електрофізіологічне дослідження; СН – серцева недостатність; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; LMNA – ламін А/С; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; нсШТ – нестійка шлуночкова тахікардія; NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація; ПСШ – програмована стимуляція шлуночків; РСС – раптова серцева смерть; ША – шлуночкова аритмія; ШТ – шлуночкова тахікардія. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на підтримку рекомендацій. ^d Фактори ризику у пацієнтів з підтвердженою мутацією LMNA: нсШТ під час амбулаторного моніторингу за допомогою ЕКГ, ФВ ЛШ <45% при першій оцінці, чоловіча стать і не міссенс-мутації (інсерція, делеція, вкорочення або мутації, що впливають на сплайсинг).			

ніж очікувалося до включення. Період подальшого спостереження був відносно коротким у деяких дослідженнях, а також в інших умовах, співвідношення адекватних шоків до прогнозу все ще залишається невизначеним. У жодному дослідженні не здійснювалась проспективна оцінка переваг ІКД у підгрупах пацієнтів з ДКМП різної етіології.

7.1.2.2. Первинна профілактика

У чотирьох рандомізованих дослідженнях [Дослідження кардіоміопатії/CArdiomyopathy Trial (CAT)³⁶¹, Аміодарон у порівнянні з ІКД: рандомізоване

дослідження у пацієнтів з неішемічною дилатаційною кардіоміопатією і безсимптомною нестійкою шлуночковою тахікардією (AMIOVIRT)³⁵⁴, DEFINITE³¹⁶ і SCD-HeFT⁶⁴] досліджували дію ІКД тільки для первинної профілактики РСС. У подальшому дослідженні, COMPANION³¹³, порівнювали терапію СРТ-Д (дефібрилятор), СРТ-К (кардіостимулятор) і аміодароном у пацієнтів з тяжкою СН (клас III або IV за NYHA) та інтервалом QRS >120 мс. Дослідження відрізняються за дизайном: CAT, AMIOVIRT і DEFINITE включали пацієнтів з неішемічною ДКМП, тоді як у дослідженнях SCD-HeFT і

COMPANION брали участь пацієнти з ішемічною і неішемічною дисфункцією ЛШ. Тільки в дослідженні COMPANION було продемонстровано статистично значуще зниження частоти раптової смерті при ІКД порівняно з оптимальною медикаментозною терапією. Рівень загальної смертності був нижчим у групі СРТ-Д, ніж у групі фармакологічної терапії [ВР 0,50 (95% ДІ 0,29-0,88), $p=0,015$], але був пов'язаний зі значно вищим ризиком помірних або тяжких побічних ефектів з будь-яких причин (69% порівняно з 61% у групі медикаментозної терапії, $p=0,03$). Об'єднаний аналіз п'яти досліджень первинної профілактики (1854 пацієнти з неішемічною ДКМП) показав статистично значуще зниження рівня загальної смертності на 31% для ІКД відносно медикаментозної терапії [ВР 0,69 (95% ДІ 0,55-0,87), $p=0,002$]³¹⁷. Цей ефект зберігався при виключенні дослідження COMPANION [ВР 0,74 (95% ДІ 0,58-0,96), $p=0,02$]³¹⁷. Рекомендації з терапії ІКД у зазначеному керівництві базуються на цих аналізах.

7.1.2.3. Вторинна профілактика

У трьох дослідженнях (AVID¹⁵³, CASH¹⁵² і CIDS¹⁵¹; див. веб-табл. 5) досліджували терапію ІКД для вторинної профілактики у пацієнтів з попередженою зупинкою серця або симптоматичною ШТ в анамнезі. У дослідженні CASH пацієнти були спочатку рандомізовані в групу ІКД або в групу одного з трьох лікарських засобів: аміодарону, метопрололу або пропафенону, але терапію пропафеноном було достроково припинено у зв'язку з підвищенням рівня смертності. В остаточному аналізі було об'єднано дані з груп аміодарону і метопрололу. У три дослідження було включено всього 1963 пацієнти, з яких тільки 292 (14,8%) мали неішемічну кардіоміопатію. Ані в дослідженні AVID, ані в дослідженні CIDS не було зареєстровано значного зниження рівнів загальної смертності при застосуванні терапії ІКД в підгрупі пацієнтів з неішемічною кардіоміопатією; не було отримано результатів для цієї підгрупи в дослідженні CASH. Дослідження CASH також відрізнялося від AVID і CIDS в тому, що середнє значення ФВ ЛШ було вищим і >50% пацієнтів отримували епікардіальні системи ІКД. У подальшому метааналізі, в якому були об'єднані дані з досліджень AVID і CIDS, спостерігалось незначне зниження рівня загальної смертності відносно медикаментозної терапії — на 31%¹⁵⁴.

7.1.2.4. Смертність, викликана конкретною причиною

У кількох дослідженнях вивчали прогноз або лікування при певних підтипах ДКМП. Найбільш докладно описано спостереження за приблизно 5-10%

пацієнтів, у яких захворювання було викликано мутацією в гені LMNA^{71, 352}. У випадку хвороб серця, пов'язаних з LMNA, спостерігається вікова пенетрантність з раннім початком передсердної аритмії, з подальшим розвитком порушення серцевої провідності і високим ризиком раптової смерті, часто тільки з дилатацією ЛШ слабого ступеня і систолічною недостатністю. У багатоцентровому реєстрі, що включає 269 носіїв мутації LMNA, багатофакторний аналіз показав, що нсШТ під час амбулаторного моніторингу ЕКГ, ФВ ЛШ <45% при першій оцінці, чоловіча стать і не міссенс-мутації (інерція-делеція/ вкорочення або мутації, що впливають на сплайсинг) були незалежними факторами ризику злоякісної ША⁷¹. Злоякісна ША була наявна тільки в осіб із щонайменше двома з цих факторів ризику, при цьому в них спостерігався кумулятивний ризик для кожного додаткового фактора ризику.

7.1.2.5. Ведення шлуночкової аритмії при дилатаційній кардіоміопатії

Пацієнти з ДКМП і рецидивуючою ША мають отримувати оптимальну медикаментозну терапію інгібіторами АПФ, бета-блокаторами та АМР згідно з рекомендаціями ESC для хронічної СН⁸. Очевидні провокуючі фактори відносно ША (наприклад, прийом проаритмічних лікарських засобів, гіпокаліємія) або супутні захворювання (наприклад, захворювання щитовидної залози) слід, за можливості, виявляти і лікувати. У раніше стабільних пацієнтів із вперше виявленою ША з груп помірної або високої ризику ІХС слід розглядати можливість проведення коронарної ангіографії. Застосування аміодарону необхідно розглядати у пацієнтів з ІКД, які зазнали повторних адекватних шоків, незважаючи на оптимальне програмування пристроїв²²⁹, але не варто використовувати для лікування безсимптомних епізодів нсШТ. Використання блокаторів натрієвих каналів і дронадарону не рекомендується у пацієнтів з порушеною функцією ЛШ через їх потенційні проаритмічні ефекти^{129, 152, 357, 362, 363}.

7.1.2.6. Абляція при шлуночковій тахікардії

Субстрат для ШТ при ДКМП є дуже складним, відображаючи численні причини захворювання. У звіті досліджень з оцінки різних стратегій абляції вогнища ШТ при ДКМП у кращому випадку повідомляють про скромний успіх, який не покращується при проведенні епікардіального і ендокардіального картування. У недавньому реєстровому дослідженні, в якому порівнювали 63 пацієнтів без ішемічної кардіоміопатії і 164 — з ішемічною дисфункцією ЛШ²⁰⁸, абляція вогнища клінічної ШТ

була досягнута тільки в 18,3% випадків неішемічної кардіоміопатії. Таким чином, катетерну абляцію вогнища ШТ у хворих з ДКМП необхідно призначати пацієнтам з чітким механізмом ШТ (наприклад, реципрокна шлуночкова тахікардія за участю ніжок пучка Гіса) і здійснювати її в лікувальних центрах з досвідченим персоналом.

7.2. Гіпертрофічна кардіоміопатія

7.2.1. Визначення, епідеміологія та дані щодо виживаності

ГКМ характеризується збільшенням товщини стінки ЛШ, що не пояснюється лише патологічними умовами навантаження на ЛШ¹¹⁶. Це визначення використовують і щодо дітей, і щодо дорослих, без жодних припущень щодо етіології, але для цілей цього керівництва рекомендації з профілактики ГКМ стосуються пацієнтів без метаболічних, інфільтративних або інших захворювань, які мають дуже визначений перебіг хвороби та лікування.

У дослідженнях, проведених у Північній Америці, Європі, Азії та Африці, повідомляється про поширеність гіпертрофії ЛШ незрозумілої етіології в діапазоні 0,02-0,23% у дорослих, з набагато нижчими рівнями у пацієнтів віком <25 років¹¹⁶. Хоча ГКМ найчастіше передається як аутосомно-домінантна генетична ознака, у більшості досліджень повідомляється про незначно більшу поширеність цього порушення серед чоловіків, а частота ГКМ у різних расових групах є аналогічною¹¹⁶.

У цілому річний рівень смертності із серцево-судинних причин і рівень смертності або адекватного розряду ІКД для ШТ/ФШ у суцільній вибірці дорослих з ГКМ становили 1-2 і 0,81%, відповідно^{364, 365}. Іншими основними причинами серцево-судинної смерті є СН, тромбоемболія і АВ-блокада.

7.2.2. Підхід до стратифікації та управління ризиками

Профілактика раптової серцевої смерті у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Уникнення спортивних змагань ^d рекомендується пацієнтам з ГКМ	I	C	366
Імплантація ІКД рекомендується пацієнтам, які пережили зупинку серця через ШТ або ФШ, або які мають спонтанну стійку ШТ, що викликає непритомність або порушення гемодинаміки, з очікуваною тривалістю життя >1 року	I	B	116, 367-372
Стратифікація ризику з калькулятором ризику РСС при ГКМ рекомендується для оцінки ризику раптової смерті протягом 5 років у пацієнтів віком >16 років без наявності в анамнезі реанімації після ШТ або ФШ, або спонтанної стійкої ШТ, що викликає непритомність або порушення гемодинаміки	I	B	116, 365
Рекомендується оцінювати 5-річний ризик РСС при першому обстеженні та з інтервалом у 1-2 роки або у випадку змін у клінічному стані	I	B	116, 365
Імплантацію ІКД слід розглядати у пацієнтів з розрахованим 5-річним ризиком раптової смерті ≥6% і очікуваною тривалістю життя >1 року після ретельної клінічної оцінки, що враховує довічний ризик ускладнень і вплив наслідків ІКД на спосіб життя, соціально-економічний статус і психологічне здоров'я	Ia	B	116, 368
Імплантацію ІКД слід розглядати в окремих пацієнтів з розрахованим 5-річним ризиком РСС від ≥4 до <6% і очікуваною тривалістю життя >1 року після ретельної клінічної оцінки, що враховує довічний ризик ускладнень і вплив наслідків ІКД на спосіб життя, соціально-економічний статус і психологічне здоров'я	Ib	B	116, 365, 368
Імплантацію ІКД можна розглядати в окремих пацієнтів з розрахованим 5-річним ризиком РСС <4%, коли вони мають клінічні ознаки з доведеною прогностичною значущістю і коли оцінка довічного ризику ускладнень і впливу наслідків ІКД на спосіб життя, соціально-економічний статус і психологічне здоров'я свідчить про чисту клінічну користь від терапії ІКД	Ib	B	116, 365, 368
Інвазивне EPS із ПСШ не рекомендується для стратифікації ризику РСС	III	C	116
ESC – Європейське товариство кардіологів; EPS – електрофізіологічне дослідження; ГКМ – гіпертрофічна кардіоміопатія; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ПСШ – програмована стимуляція шлуночків; РСС – раптова серцева смерть; ФШ – фібриляція шлуночків; ШТ – шлуночкова тахікардія.			
^a Клас рекомендацій.			
^b Рівень доказів.			
^c Посилання на підтримку рекомендацій.			
^d У рекомендаціях ESC спортивні змагання визначаються як регулярна фізична підготовка, що здійснюється на любительському або професійному рівні, а також участь в офіційних змаганнях (для отримання більш докладної інформації див. відповідні рекомендації ESC).			

7.2.3. Шлуночкові аритмії при гіпертрофічній кардіоміопатії

При амбулаторному ЕКГ моніторингу нсШТ виявляється у ~25% пацієнтів^{373, 374}. Її поширеність збільшується з віком і корелює з товщиною стінок ЛШ і пізнім посиленням гадолінієм на МРТ серцево-судинної системи³⁷⁵. Нестійка ШТ, виявлена при амбулаторному моніторингу, пов'язана з підвищеним ризиком РСС³⁷³. Документально підтверджена нсШТ протягом або відразу після фізичних навантажень зустрічається дуже рідко, але може бути пов'язаною з підвищеним ризиком РСС³⁷⁶.

Документально підтверджена стійка мономорфна ШТ (≥ 30 с) зустрічається нечасто, але може бути більш частою у пацієнтів з верхівковими аневрозмами ЛШ. Наявність ІХС необхідно виключити у пацієнтів з тривалими або симптоматичними епізодами, якщо існують фактори ризику для коронарного атеросклерозу³⁷⁷. У пацієнтів, які погано переносять стійку ШТ, слід розглядати можливість проведення терапії ІКД та лікування бета-блокаторами або аміодароном, щоб попередити появу подальших епізодів. У пацієнтів з ознаками ШТ вогнищового походження можна розглянути можливість проведення EPS і абляції.

7.2.4. Підхід до стратифікації та управління ризиками у дорослих пацієнтів

Історично ризик РСС у пацієнтів з ГKM розраховували за допомогою простої оцінки на основі низки обраних клінічних параметрів^{367, 378, 379}. Інші клінічні ознаки, такі як фіброз міокарда (що визначається за допомогою контрастної МРТ серцево-судинної системи), аневрозми верхівки ЛШ і численні мутації гена білка саркомера, були запропоновані як ознаки, що можуть бути використані при проведенні терапії ІКД у окремих осіб з групи проміжного ризику, з незначною кількістю підтримуючих даних. У керівництві ESC щодо ГKM рекомендується використовувати калькулятор (ризик РСС при ГKM), за допомогою якого розраховують 5-річний ризик¹¹⁶.

Усі прогностичні змінні, що використовуються в моделі, пов'язані з підвищеним ризиком РСС у щонайменше одному опублікованому багатофакторному аналізі (<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Калькулятор призначений спеціально для використання в пацієнтів віком ≥ 16 років і не призначений для використання у професійних спортсменів або в осіб з метаболічними або інфільтративними захворюваннями (наприклад, хвороба Фабрі-Андерсона) і синдромами (наприклад, синдром Нунан). У моделі не використовують градієнти виносного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), індуковані фізичним навантаженням, і ця модель не була схвалена для

використання до і після міоектомії або етанолової абляції міжшлуночкової перегородки.

Інвазивне EPS із ПСШ не допомагає при стратифікації ризику РСС у випадку ГKM, і його регулярне використання у пацієнтів із синкопе або симптомами, що свідчать про наявність аритмії, не рекомендується¹¹⁶.

На відміну від недавно випущених керівництв щодо ГKM¹¹⁶ ми не включили рекомендацію III класу для пацієнтів з розрахованим ризиком $< 4\%$ на 5 років, з урахуванням ступеня невизначеності в оцінці ризику, що вимагає обережності при виключенні категорії пацієнтів з терапії ІКД.

7.2.5. Підхід до стратифікації та управління ризиками у пацієнтів дитячого віку

У пацієнтів віком < 16 років імплантація ІКД (епікардіальна у разі необхідності) рекомендується після загрозової для життя ША. Існує недостатньо даних щодо використання клінічних маркерів ризику при проведенні первинної профілактики, особливо в дуже маленьких дітей (< 8 років). В існуючому керівництві ESC рекомендується розглядати тяжку гіпертрофію ЛШ (визначається як максимальна товщина стінки ЛШ ≥ 30 мм або Z-показник ≥ 6), неприйнятність незрозумілої етіології, нсШТ та раптову смерть у сімейному анамнезі як основні фактори ризику РСС у дітей¹¹⁶. Використання ІКД слід розглядати у дітей, які мають два або більше з цих основних факторів ризику. В окремих пацієнтів з одним фактором ризику можливість імплантації ІКД може бути розглянута після ретельної оцінки ризиків і переваг для дитини. Однокамерних дефібриляторів достатньо в більшості випадків, що знижує ймовірність ускладнень¹¹⁶.

7.2.6. Профілактика раптової серцевої смерті

7.2.6.1. Поради щодо медикаментозної терапії та способу життя

Пацієнтам з ГKM слід рекомендувати уникати участі у спортивних змаганнях і інтенсивної фізичної активності, особливо за наявності у них визначених факторів ризику РСС або обструкції ВТЛШ. Відсутні рандомізовані клінічні дослідження антиаритмічних лікарських засобів у випадку ГKM. Аміодарон, можливо, знижує частоту РСС у пацієнтів з нсШТ протягом амбулаторного ЕКГ-моніторингу, але часто не в змозі запобігти^{380, 381} РСС у багатьох дослідженнях. Дизопірамід і бета-блокатори використовуються для лікування обструкції ВТЛШ, але немає жодних доказів, що вони зменшують ризик РСС¹¹⁶. Аналогічно у цьому керівництві ESC щодо ГKM не рекомендується проведення хірургічної міоектомії чи етанолової абляції міжшлуночкової

перегородки для зменшення ризику РСС у пацієнтів з обструкцією ВТЛШ¹¹⁶.

7.2.6.2. Імплантований кардіовертер-дефібрилятор Вторинна профілактика.

За відсутності досліджень терапії ІКД при ГKM неекспериментальні когортні дослідження і мета-аналізи свідчать, що попереджена зупинка серця або стійка ШТ пов'язані з високим ризиком подальших летальних серцевих аритмій³⁶⁸. З цієї причини в цій невеликій групі пацієнтів рекомендується використання ІКД¹¹⁶.

Первинна профілактика.

Пацієнтам з ГKM рекомендується пройти стандартизоване клінічне обстеження згідно з рекомендаціями ESC щодо ГKM¹¹⁶. Воно має включати збір клінічного і сімейного анамнезу, 48-годинну амбулаторну ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію (або МРТ серцево-судинної системи у разі неадекватних ехо-вікон) і тест з фізичним зусиллям до появи лімітуючих навантаження симптомів. Рекомендації для терапії ІКД ґрунтуються на 5-річному ризику РСС, розрахованому за допомогою моделі ризику РСС при ГKM, з урахуванням віку і загального стану здоров'я пацієнта.

7.3. Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка (АКПШ)

7.3.1. Визначення, епідеміологія та виживаність

АКПШ (або аритмогенна кардіоміопатія) – прогресуюче захворювання серцевого м'яза, що характеризується ША, СН і РСС³⁸². Гістологічною ознакою захворювання є заміна кардіоміоцитів на жирову і фіброзну тканину^{382, 383}. Клінічно АКПШ визначається структурними та функціональними аномаліями правого шлуночка, але залучення ЛШ спостерігається у >50% пацієнтів³⁸⁴. У поточних критеріях робочої групи використовують гістологічні, генетичні, електрокардіографічні та візуалізаційні параметри для класифікації пацієнтів у визначені, проміжні та можливі діагностичні категорії³⁸².

У більшості випадків АКПШ успадковується як аутосомно-домінантна генетична ознака, викликана мутацією генів, що кодують десмосомальні білки (плакоглобін, десмоплакін, плакофілін-2, десмоглеїн-2 і десмоколін-2). Менша частина випадків спричинені мутаціями в генах, що не кодують десмосомальні білки, і рідкісними рецесивними формами (наприклад, синдром Карваяла і хвороба Наксосо), пов'язаними зі шкірним фенотипом долонно-підшовного гіперкератозу⁵².

За розрахунками, поширеність АКПШ становить від 1 з 1000 до 1 з 5000 в загальній популяції і є важливою причиною РСС у спортсменів і молодих дорослих^{385, 386}. Клінічні прояви, у тому числі прискорене серцебиття, непритомність, ШТ і РСС, як правило, розвиваються у період між 20 і 40 роками. Прогресування захворювання може призвести до правошлуночкової або бівентрикулярної СН. Рівень щорічної смертності, зареєстрований в різних дослідженнях, значно варіює залежно від характеристик представлених когорт. За даними одного метааналізу, рівні щорічної серцевої смертності, несерцевої смертності та трансплантації серця становили 0,9, 0,8 і 0,9% відповідно³⁸⁷.

7.3.2. Підхід до стратифікації та управління ризиками

7.3.3. Шлуночкові аритмії при аритмогенній кардіоміопатії правого шлуночка

До двох третин пацієнтів мають ША у стані спокою або під час амбулаторного ЕКГ-моніторингу і тестування з фізичним навантаженням³⁹⁶⁻³⁹⁹. Ці ША, як правило, є правошлуночковими (тобто демонструють морфологію лівого пучка Гіса), але вісь QRS під час ШТ зазвичай відрізняється від осі QRS виносного тракту правого шлуночка (ВТЛШ)⁴⁰⁰, і багато пацієнтів мають численні морфології QRS. У недавньому проспективному реєстрі пацієнтів, які отримували переважно терапію ІКД, вона була найбільш відповідним методом лікування стійкої мономорфної ШТ⁴⁰¹.

7.3.3.1. Лікування шлуночкової аритмії

Існують обмежені систематичні дані щодо ефективності антиаритмічних лікарських засобів при АКПШ, і вплив медикаментозної терапії на смертність невідомий. Спираючись головним чином на серію тестів із застосуванням ПСШ, бета-блокатори, зокрема соталол, традиційно рекомендуються як перший підхід у пацієнтів з частими шлуночковими ектопіями або нсША³⁹¹. Втім, у недавньому неекспериментальному реєстрі ні бета-блокатори, ні соталол не зменшували частоту виникнення ША³⁹⁰; аміодарон мав кращі показники щодо запобігання ША в невеликій когорті пацієнтів³⁹⁰.

Інвазивне електрофізіологічне дослідження з амплітудним картуванням можна використовувати для ідентифікації ділянок фіброзно-жирової заміни і при застосуванні катетерної абляції вогнища ША^{202, 207, 392, 402}. Гостра супресія ШТ частіше більш успішна у пацієнтів з однією або тільки кількома визначеними домінуючими морфологіями ШТ, і епікардіальна абляція може збільшити показник ефективності цього методу лікування.

Стратифікація ризику і ведення пацієнтів з аритмогенною кардіоміопатією правого шлуночка			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Уникнення спортивних змагань ^d рекомендується пацієнтам з АКПШ	I	C	388
Бета-блокатори, титровані до максимально переносимої дози, рекомендуються як перша лінія терапії для полегшення симптомів у пацієнтів з частими ПСШ і нсШТ	I	C	Ця експертна комісія
Імплантація ІКД рекомендується пацієнтам з попередженою РСС і гемодинамічно погано переносимою ШТ в анамнезі	I	C	389
Аміодарон слід розглядати для полегшення симптомів у пацієнтів з частими ШЕ або нсШТ, які не переносять або яким протипоказані бета-блокатори	IIa	C	390, 391
Катетерну абляцію, проведену в центрах з кваліфікованим персоналом, слід розглядати у пацієнтів з частими симптомами ШЕ або ШТ, що не відповідають на медикаментозну терапію, для полегшення симптомів і запобігання шокам, асоційованим з ІКД, відповідно	IIa	B	183, 202, 207, 392, 393
Імплантацію ІКД слід розглядати у пацієнтів з АКПШ, які мають гемодинамічно добре переносиму стійку ШТ, урівноважуючи ризик ІКД, в тому числі довгострокові ускладнення і користь для пацієнта	IIa	B	387, 394, 395
Імплантація ІКД може розглядатися у пацієнтів з одним або більше визначеним фактором ризику ША, у дорослих пацієнтів з очікуваною тривалістю життя >1 року після ретельного клінічного обстеження, яке враховує довільний ризик ускладнень і вплив ІКД на спосіб життя, соціально-економічний статус і психологічне здоров'я	IIb	C	Ця експертна комісія
Інвазивне EPS із ПСШ може розглядатися для стратифікації ризику РСС	IIb	C	113, 114
АКПШ – аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка; EPS – електрофізіологічне дослідження; ESC – Європейське товариство кардіологів; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; нсШТ – нестійка шлуночкова тахікардія; ПСШ – програмована стимуляція шлуночків; ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; ША – шлуночкова аритмія; ШТ – шлуночкова тахікардія. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на підтримку рекомендацій. ^d У рекомендаціях ESC спортивні змагання визначаються як регулярна фізична підготовка, що здійснюється на любительському або професійному рівні, а також участь в офіційних змаганнях (для отримання більш докладної інформації див. відповідні рекомендації ESC).			

Оскільки ні антиаритмічні лікарські засоби, ні катетерна абляція не забезпечують достатнього захисту від РСС, абляцію необхідно використовувати для зменшення частоти епізодів аритмії, а не для покращення прогнозу.

7.3.3.2. Обмеження фізичних навантажень

Тренування на витривалість на рівні спортивних змагань, ймовірно, посилює фенотипічний прояв АКПШ^{81, 403}. Тому, оскільки відсутні контрольовані дослідження, що демонструють сприятливий ефект, рекомендується уникнення інтенсивного тренування на витривалість.

7.3.3.3. Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори

Більшість досліджень із стратифікації ризику і терапії ІКД є ретроспективними, які включали певні і відносно невеликі когорти пацієнтів високого ризику, вибрані з окремих центрів. У багатьох дослідженнях також надається мало інформації про показання для використання ІКД. У недавньому систематичному огляді (24 дослідження) і мета-аналізі (18 досліджень) у 610 пацієнтів, подальше

спостереження за якими тривало в середньому протягом 3,8 року³⁸⁷, річна частота адекватного втручання із застосуванням ІКД становила 9,5%. Ускладнене розміщення дроту ІКД спостерігалось у 18,4% випадків, при цьому несправність дроту, інфекції і зміщення траплялися в 9,8, 1,4 і 3,3% випадків відповідно. Щорічна частота неадекватного втручання із застосуванням ІКД становила 3,7%.

Пацієнти з наявністю в анамнезі попередженої РСС, погано переносимої ШТ і непритомності мають найбільший ризик РСС (до 10% на рік), і тому в цій групі рекомендується терапія ІКД³⁸⁷. Іншими факторами ризику для РСС або адекватного розряду ІКД, зареєстрованими у різних когортах, є документально підтверджена стійка ШТ, непритомність незрозумілої етіології, часті епізоди нсШТ, передчасна раптова смерть у сімейному анамнезі, значуще ураження ПШ, виражене подовження комплексу QRS, пізніше посилення гадолінієм на МРТ серцево-судинної системи (у тому числі залучення ЛШ), дисфункція ЛШ і індукція ШТ під час EPS^{113, 114, 387, 389, 395, 404-406}. Складна або дигенна гетерозиготність спостерігається у >10% носіїв десмосомальної генної мутації,

що викликає АКПШ і може бути фактором ризику для серйозних явищ аритмії і РСС⁴⁰⁷. Оскільки дослідження, присвячені результатам при АКПШ, настільки різноманітні, підготовка рекомендацій щодо ІКД для первинної профілактики викликає труднощі. Грунтуючись на наявних даних, досягнуто консенсусу в тому, що у пацієнтів з непритомністю незрозумілої етіології необхідно розглянути можливість проведення терапії ІКД. Для пацієнтів без непритомності можливість проведення терапії ІКД може розглядатися після ретельної клінічної оцінки, яка враховує сімейний анамнез, тяжкість ураження функції ПШ і ЛШ, довічний ризик ускладнень і вплив ІКД на спосіб життя, соціально-економічний статус і психологічне здоров'я.

7.4. Інфільтративні кардіоміопатії

7.4.1. Амілоїдоз серця

Амілоїдоз серця			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Можливість застосування ІКД слід розглядати у пацієнтів з легколанцюговим амілоїдозом або спадковим амілоїдозом серця, асоційованим з транстиретином, і ША, що спричиняє нестабільність гемодинаміки, очікувана виживаність у яких становить >1 року з позитивним функціональним статусом	IIa	C	408-412
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ША – шлуночкова аритмія. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на підтримку рекомендацій.			

До двох основних типів амілоїдозу серця належать легколанцюговий амілоїдоз, викликаний відкладенням моноклональних легких ланцюгів, і спадковий амілоїдоз, асоційований з транстиретином, при якому нормальний (дикого типу) або мутантний транстиретин осідає в міокарді^{413, 414}. До недавнього часу амілоїдоз серця пов'язували з дуже поганим прогнозом, із середньою тривалістю виживаності <1 року після появи симптомів СН, але розвиток методів терапії легколанцюгового амілоїдозу покращив виживаність⁴¹⁵.

До половини всіх пацієнтів з амілоїдозом серця раптово помирають^{413, 416}. Смерть часто пояснюється електромеханічною дисоціацією, але зареєстровано випадки успішного припинення стійкої ША за допомогою ІКД⁴⁰⁸. ША під час амбулаторного моніторингу спостерігається в >25% пацієнтів з амілоїдозом

серця⁴⁰⁹⁻⁴¹¹, але її наявність, очевидно, не свідчить про РСС. Підвищені рівні серцевих тропонінів і N-кінцевого натрійуретичного пептиду про-В-типу є чутливими маркерами ураження серця, що свідчать про несприятливий результат у пацієнтів з легколанцюговим амілоїдозом, але немає жодних даних, щоб припустити, що ці біомаркери можуть бути використані для виявлення пацієнтів, які могли б отримати користь від терапії ІКД. Виходячи з таких обмежених даних, можливість застосування ІКД слід розглядати у пацієнтів з легколанцюговим амілоїдозом або спадковим амілоїдозом, асоційованим з транстиретином, у яких спостерігається стійка ША, а очікувана тривалість життя становить >1 року. Існує недостатньо даних для надання рекомендацій щодо первинної профілактики.

7.5. Рестриктивна кардіоміопатія

Рестриктивна кардіоміопатія			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
ІКД рекомендується пацієнтам з рестриктивною кардіоміопатією і стійкою ША, що спричиняє нестабільність гемодинаміки, очікувана виживаність яких становить >1 року з позитивним функціональним статусом, для зниження ризику РСС	I	C	412, 417-420
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; РСС – раптова серцева смерть; ША – шлуночкова аритмія. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на підтримку рекомендацій.			

Термін «рестриктивна (обмежувальна) кардіоміопатія» стосується сердець з обмежувальною фізіологією, нормальним або зниженим діастолічним об'ємом одного або обох шлуночків, нормальним або зниженим систолічним об'ємом і нормальною товщиною стінки шлуночка. Рестриктивна кардіоміопатія є найменш поширеним типом кардіоміопатій і зумовлена низкою генетичних і набутих порушень⁴¹². У західних популяціях найтипівішою причиною цього порушення у дорослих є амілоїдоз з подальшими мутаціями в генах білків саркомерів і метаболічними розладами⁴²¹.

У пацієнтів із рестриктивною кардіоміопатією, як правило, спостерігаються ознаки і симптоми бівентрикулярної СН, а діагноз встановлюється на основі характерних особливостей за допомогою неінвазивної візуалізації серця і серцевої катетеризації. Рестриктивна кардіоміопатія асоціюється з поганим довгостроковим прогнозом. У дітей рівні відсутності летальних випадків через 1, 2 і 5 років становлять 82, 80 і 68%

відповідно⁴¹⁷⁻⁴²⁰; відповідні значення для рівнів виживаності без трансплантатів становлять 48, 34 і 22%. Існує менше даних у дорослих, але зареєстровані рівні виживаності є аналогічними через 5 років. Фактори ризику загальної смертності включали функціональний клас за NYHA, розмір лівого передсердя і чоловічу стать⁴¹⁷⁻⁴²⁰. У дітей ризик раптової смерті може бути вищим, особливо у пацієнтів з ЕКГ-ознаками ішемії міокарда.

Лікування рестриктивної кардіоміопатії в основному паліативне. Для лікування симптомів СН використовують діуретики, які допомагають контролювати серцевий ритм для оптимізації наповнення ЛШ. Антикоагулянти слід використовувати у всіх пацієнтів з ФП. Відсутні перспективні дані щодо профілактичного застосування ІКД у випадку рестриктивної кардіоміопатії, тому у пацієнтів із симптоматичною стійкою ША показання до ІКД мають бути подібні до показань у випадку іншого захворювання міокарда, з огляду на короткостроковий прогноз, пов'язаний із СН. Первинна профілактика має визначатися на основі вихідної етіології і наявності встановлених факторів ризику РСС.

7.6. Інші види кардіоміопатії

7.6.1. Некомпактність лівого шлуночка

Некомпактність пов'язана з наявністю виражених шлуночкових трабекуляцій і глибоких міжтрабекулярних заглиблень у лівому та/або правому шлуночку, які часто асоціюються з тонким ущільненим епікардіальним міокардіальним шаром⁴²². У деяких пацієнтів некомпактність пов'язана зі шлуночковою дилатацією і систолічною дисфункцією. Некомпактність лівого шлуночка виникає внаслідок вроджених серцевих захворювань і в ізольованій формі. Сімейна хвороба зустрічається в 18-50% дорослих з ізольованою некомпактністю лівого шлуночка, в основному з аутосомнодомінантним типом успадкування. Повідомлялося про численні мутації в генах, що кодують білки саркомера, кальційзв'язувальні білки та інші гени, пов'язані з кардіоміопатією, такі як LMNA, LDB3 і тафазин⁴²³.

Багато пацієнтів з некомпактністю ЛШ є повністю безсимптомними, але у деяких спостерігається СН, тромбоемболія, аритмія або РСС. Старший вік, кінцевий діастолічний діаметр ЛШ на момент первинного обстеження, симптоматична СН, постійна або персистуюча ФП, блокада пучка Гіса і пов'язане нервово-м'язове захворювання є зареєстрованими прогностичними факторами підвищеної смертності,

але існують обмежені дані, які б свідчили, що некомпактність ЛШ сама по собі є показанням для ІКД⁴²²⁻⁴²⁵. Визначення потреби в ІКД має базуватися на тяжкості систолічної дисфункції ЛШ і наявності стійкої ША з використанням тих самих критеріїв для ДКМП (див. розділ 7.1).

7.6.2. Кардіоміопатія Шагаса

Кардіоміопатія Шагаса			
Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання ^c
Застосування ІКД слід розглядати у пацієнтів з кардіоміопатією Шагаса і ФВ ЛШ <40%, при очікуваній виживаності >1 року з позитивним функціональним статусом	IIa	C	426-430
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка. ^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказів. ^c Посилання на підтримку рекомендацій.			

Хвороба Шагаса є захворюванням міокарда, що викликане паразитом *Trypanosoma cruzi*. За оцінками, 8-10 млн осіб у всьому світі нині інфіковані, а у 20-40% хронічне захворювання міокарда розвивається іноді через багато десятиліть після первинного інфікування. Патологія провідної системи, в тому числі блокада правої ніжки пучка Гіса і блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, часто є найпершим проявом, з подальшими сегментарними порушеннями руху стінок, складною ША, дисфункцією синусового вузла і більш тяжкими порушеннями провідності. На більш пізніх стадіях захворювання спостерігається прогресуюча дилатація і систолічна дисфункція ЛШ⁴²⁶⁻⁴³⁰.

Зареєстрований рівень смертності пацієнтів з хворобою Шагаса варіює від 0,2 до 19,2%, що відображає характеристики різних досліджуваних популяцій. Найбільш послідовними незалежними прогностичними факторами смерті є дисфункція ЛШ, функціональний клас за NYHA і нсШТ. Ризик, пов'язаний з комбінацією нсШТ і дисфункції ЛШ, може бути в 15 разів вищим.

У першу чергу завдяки дослідженню Gali і спів-авт.⁴³⁰, у якому вивчали вплив ІКД у пацієнтів з хворобою Шагаса, були отримані дані про те, що найбільша користь спостерігається у пацієнтів з ФВ ЛШ <40%, хоча більшість пацієнтів з ІКД отримували відповідні методи лікування незалежно від показників систолічної функції ЛШ.

Список літератури знаходиться в редакції. ■

Календар подій

2-4 квітня 2016 р., м. Чикаго, США

**65-та щорічна наукова сесія
Американської колегії кардіологів
Інформація: www.accscientificsession.acc.org**



21-22 квітня 2016 р., м. Київ, Україна

**VI Науково-практична конференція Української асоціації
спеціалістів із серцевої недостатності
Інформація: www.ukrsn.com**



21-24 травня 2016 р., м. Флоренція, Італія

**III Всесвітній конгрес із серцевої недостатності
Інформація: www.escardio.org**



4-7 червня 2016 р., м. Мехіко, Мексика

**Всесвітній конгрес кардіологів
Інформація: www.world-heart-federation.org**



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості

αβ КОРІОЛ®

таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу
Дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда*	6,25 мг 2 рази на добу	12,5–25 мг 2 рази на добу	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

**Пациєнтів 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 АТХ 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 серцебиття; 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 сечовивипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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.

Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;

№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «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.