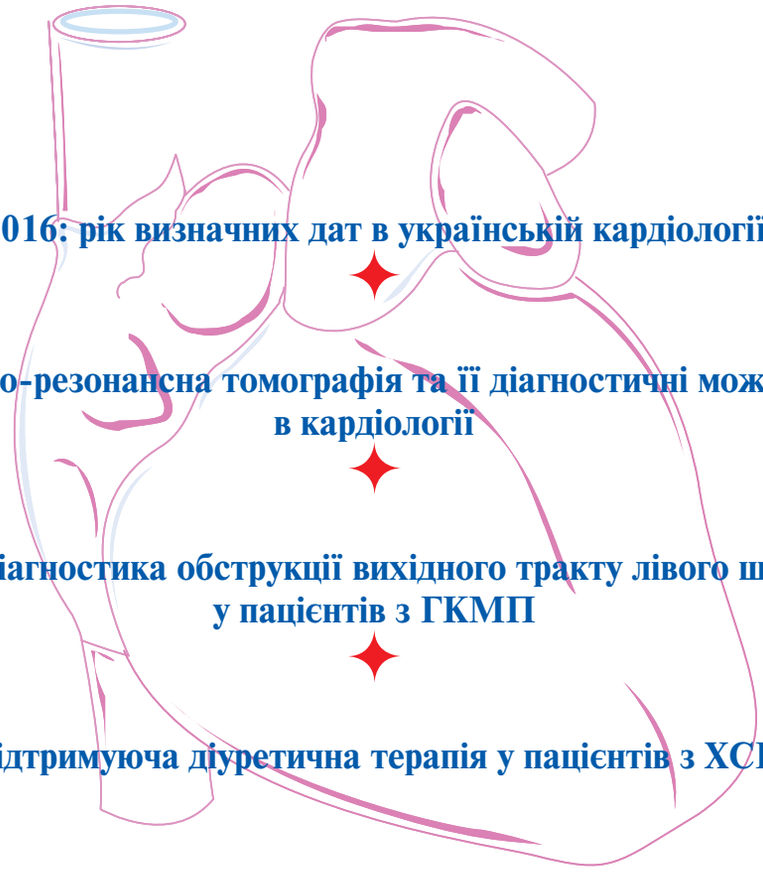
СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ✦ HEART FAILURE

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



2016: рік визначних дат в українській кардіології

✦

Магнітно-резонансна томографія та її діагностичні можливості в кардіології

✦

ЕхоКГ-діагностика обструкції вихідного тракту лівого шлуночка у пацієнтів з ГКМП

✦

Підтримуюча діуретична терапія у пацієнтів з ХСН

Здоров'я України ©
Видавничий дім

№ 2 ✦ Вересень 2016

Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН

Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості

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

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

	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
ХСН	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.
Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТС C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене 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 сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

02/2013, 2013–0018718, Unigift, Ukraine.

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

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «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

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ✦ HEART FAILURE

Головний редактор

Л.Г. Воронков

Редакційна рада

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

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

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

Свідоцтво про реєстрацію серія КВ № 15649-4121Р від 03.09.2009 року

Свідоцтво на знак для товарів і послуг № 215091 від 10 серпня 2016 р.

Генеральний директор
Ігор Іванченко

Шеф-редактор
Наталя Очеретяна

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

Адреса видавництва
ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 14.09.2016 р.
Замовлення №

Наклад 5000 примірників
Передплатний індекс 49291

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

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

ЗМІСТ

АКТУАЛЬНЕ ІНТЕРВ'Ю
2016-й: рік визначних дат в українській кардіології
В.М. Коваленко **5**

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ
Академик Стражеско
Л.Г. Воронков **8**

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ
Магнитно-резонансная томография и ее диагностические возможности в кардиологии
Д.В. Рябенко, Е.Б. Ершова, Т.А. Ялынская **14**

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ
Реваскуляризація міокарда у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією
Н.Б. Іванюк, О.Й. Жарінов, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров **23**

Ивабрадин в кардиологии: настоящее и будущее
И.Ю. Кацитадзе, Е.Ф. Самойленко **29**

ОГЛЯД
2015 год в кардиологии: сердечная недостаточность
M. Komajda, F. Ruschitzka **38**

КЛІНІЧНИЙ СЕМІНАР
Поддерживающая диуретическая терапия у пациентов с ХСН: вопросы и ответы
Л.Г. Воронков **44**

ПОДІЇ
Конгрес Європейського товариства кардіологів з серцевої недостатності-2016.
Огляд матеріалів **52**

VI научно-практическая конференция Украинской Ассоциации
специалистов по сердечной недостаточности: обзор материалов **60**

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
Эхокардиографическая диагностика обструкции выносящего
тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией
Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов, А.А. Даниленко, В.В. Адаричев, Н.С. Поленова **72**

ІНФОРМАЦІЯ
Резолюция совета экспертов от 15 июня 2016 г.
в отношении профилей эффективности и безопасности
инновационных пероральных антикоагулянтов у кардиологических
пациентов высокого риска и значения результатов исследований
ривароксабана в реальной клинической практике **77**

НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ **83**

ОКРІМ СН
Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка
эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов
Е.А. Коваль **95**

КАЛЕНДАР ПОДІЙ **107**

2016-й: рік визначних дат в українській кардіології

У цьому році виповнюється 80 років з моменту заснування Київського Інституту клінічної медицини, на базі якого було створено Національний науковий центр (ННЦ)«Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук (НАМН) України (далі – Інститут). Так склалося, що цього року ми також святкуємо 140-річчя з дня народження його засновника – корифея вітчизняної медицини, академіка Миколи Дмитровича Стражеска. Це стало приводом для зустрічі з директором Інституту, віце-президентом НАМН України, президентом Асоціації кардіологів України, професором Володимиром Миколайовичем Коваленком.

– Щиро дякуємо за те, що, незважаючи на інтенсивний робочий графік, Ви погодилися зустрітися з нами і відповісти на декілька запитань. Перше стосується вищезгаданих визначних дат: що саме вони означають для Вас і для наукового колективу, який Ви очолюєте?

– Ці дати мають велике значення не тільки для української, а й для світової кардіології. Наш Інститут протягом усього періоду свого існування був флагманом у галузі кардіології, у тому числі й у той час, коли в ньому здійснювалися розробки майже з усіх напрямів медицини. Починаючи з 1975 р. і донині цей заклад, який був реорганізований спочатку в Інститут кардіології, а згодом – у Національний науковий центр, залишається осередком активної організаційно-методичної, наукової і клінічної роботи у сфері кардіології. За минулі роки в стінах Інституту народилися й були реалізовані численні інноваційні ідеї щодо вдосконалення діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ). Проте ми завжди пам'ятаємо, що перші кроки до світового визнання пов'язані з ім'ям Миколи Дмитровича Стражеска. Авторитет і великий внесок цього вченого в розвиток кардіології є визнаними на рівні сучасних кардіологічних товариств: у 2009 р. на заході, присвяченому 100-річчю з дня першого прижиттєвого опису інфаркту міокарда М.Д. Стражеском і В.П. Образцовим, були присутні представники Європейського товариства кардіологів, відомі міжнародні експерти, у тому числі «патріарх» світової кардіології, професор Юджин Браунвальд.

Вітчизняні сподвижники медичної науки, серед імен яких золотими літерами вписано ім'я М.Д. Стражеска, залишили нам безцінну спадщину – Інститут кардіології з численними традиціями. У ньому навчалися, набували досвіду молоді, талановиті вчені – яскраві особистості, які відомі сьогодні не тільки в Україні, а й за кордоном. Нині керівники наукових відділів Інституту – професори О.М. Пархоменко, Ю.М. Соколов, Л.Г. Воронков, М.І. Лутай, О.І. Мітченко, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко, С.П. Сичов, В.О. Шумаков та інші – є членами європейських товариств, беруть участь у діяльності робочих груп цих організацій, розробці міжнародних рекомендацій щодо діагностики й лікування ССЗ. Я сподіваюся, що наступні покоління лікарів та вчених, які «підростають» у відділах Інституту, пам'ятатимуть і продовжуватимуть його славні традиції та демонструватимуть той високий професійний рівень, який ми підтримуємо сьогодні, попри численні політичні й економічні труднощі, які, на жаль, є характерною рисою наших днів.

– Історією та досягненнями Інституту по праву пишається вітчизняна медицина. Але нині, у складний для України період, перед нашим суспільством дійсно постає багато нових викликів, які потребують не тільки сміливих рішень, а й ретельно прорахованих кроків. Медицина не є винятком. Як живе в цей час Інститут, який Ви очолюєте, як долає виклики сьогодення?

– Незважаючи на складні соціально-політичні процеси, які відбуваються в нашій державі, Інститут та його співробітники не втратили ініціативу і перспективи щодо подальшого розвитку. Ми не зменшили свою

активність стосовно науково-дослідної, клінічної, видавничої роботи, організаційно-методичних заходів, підготовки кадрів і впевнено дивимося в майбутнє. Фахівці Інституту беруть активну участь у заходах, які ініціює МОЗ України і які спрямовані на реформування системи охорони здоров'я. Наукові підрозділи закладу залучені до розробки єдиної методики оцінки вартості медичних послуг, нових підходів до атестації лікарів-кардіологів. Дуже важливим напрямом діяльності Інституту є розробка настанов і протоколів з діагностики та лікування ССЗ відповідно до міжнародних стандартів. За основними ССЗ, які мають найбільше медично-соціальне значення, вже розроблені, затверджені (або перебувають на затвердженні в МОЗ) такі документи. Крім того, співробітники Інституту підготували для практичних лікарів, які працюють на всіх рівнях системи охорони здоров'я, новий збірник стандартів діагностики і лікування ССЗ з урахуванням останніх досягнень у кардіології. Цей збірник буде видано до початку XVII Національного конгресу кардіологів, і ми сподіваємось, що нова форма надання інформації щодо сучасних стандартів ведення пацієнтів сприятиме впровадженню послідовного та уніфікованого підходу до діагностики й лікування ССЗ, як на первинному, так і на високоспеціалізованому рівні надання медичної допомоги. Таким чином, Інститут залишається «генератором» нових ідей і головним ініціатором впровадження в клінічну практику сучасних світових стандартів діагностики та лікування ССЗ.

Сьогодні ми також робимо акцент на активній міжнародній співпраці, і наші фахівці беруть участь у проведенні міжнародних досліджень. Варто зазначити, що всі досягнення європейської кардіології сьогодні впроваджено у відділах Інституту.

Ще один напрям, який ми розробляємо в останні два роки, – створення на базі Інституту консультативно-діагностичних експертних центрів для надання високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з орфанними та резистентними до лікування ССЗ: легеневою гіпертензією, сімейною гіперхолестеринемією та іншими. Створення таких центрів означає більш широкі можливості щодо отримання сучасного лікування найскладнішими пацієнтами; крім того, це дасть змогу сформувати повноцінні реєстри рідкісних ССЗ і загострити увагу органів влади на проблемі забезпечення цих хворих необхідними дороговартісними препаратами.

– Проблема серцевої недостатності не випадково була одним із головних пріоритетів у науковій діяльності академіка М.Д. Стражеска. Як розвивається сьогодні цей напрям в Україні? Що, на Ваш погляд, необхідно зробити для покращення рівня надання медичної допомоги для цієї найбільш тяжкої категорії кардіологічних пацієнтів?

– Академік М.Д. Стражеско невипадково у своїй діяльності приділяв велику увагу саме серцевій недостатності, адже цей синдром є наслідком майже всіх ССЗ. Результатом співпраці М.Д. Стражеска з професором В.Х. Василенком є створення класифікації серцевої недостатності, яка була визнана у свій час не тільки в Радянському Союзі, а й за кордоном. Ця класифікація, яка заснована на функціонально-морфологічних принципах оцінки динаміки клінічних проявів серцевої недостатності, зберігає свою актуальність і понині.

У відділі серцевої недостатності нашого Інституту, який очолює доктор медичних наук, професор Л.Г. Воронков, надається велике значення імплементації і подальшому розвитку новітніх методів діагностики та лікування зазначеного захворювання. За останні роки було реалізовано низку відповідних ініціатив, а саме: створено Українську асоціацію фахівців з серцевої недостатності, розпочався випуск профільного журналу, який сьогодні є важливим і авторитетним джерелом інформації для кардіологів та терапевтів. Що стосується подальшого покращення рівня надання медичної допомоги пацієнтам із серцевою недостатністю, то сьогодні треба сконцентрувати зусилля на декількох моментах. Насамперед необхідно вдосконалити вторинну профілактику серцевої недостатності, яка має починатися ще на етапі спостереження пацієнтів на рівні первинної ланки системи охорони здоров'я. На жаль, хворі із серцевою недостатністю часто потрапляють до нашого закладу на пізніх стадіях розвитку синдрому, коли важко стабілізувати їх стан і неможливо покращити прогноз. Тому важливо забезпечити ранню діагностику і своєчасне лікування серцевої недостатності, а це, у свою чергу, можливо тільки за умови використання візуалізуючих методик (УЗД, МРТ, ангіографії) та інших сучасних методів діагностики. Крім того, слід підвищити рівень освіченості терапевтів та сімейних лікарів у галузі лікування серцевої недостатності – вони повинні добре знати і розуміти основні сучасні принципи ведення таких пацієнтів.

Ще одна важлива проблема, яка виходить за межі компетенції лікарів, – медикаментозна підтримка хворих із серцевою недостатністю. Ці пацієнти потребують постійного прийому життєво важливих препаратів, і неможливість придбати їх за власні кошти робить

марними зусилля фахівців високоспеціалізованих центрів. Відсутність адекватного лікування на амбулаторно-поліклінічному рівні призводить до прискорення декомпенсації хворих, збільшення частоти госпіталізацій і, як наслідок, – до значних додаткових матеріальних збитків для держави. Отже, актуальними завданнями є розробка та реалізація державних програм щодо компенсації пацієнтам із серцевою недостатністю вартості лікарських засобів, які призначаються згідно із сучасними стандартами лікування. Очевидно, що ефективна робота системи реімбурсації має велике стратегічне значення з погляду не тільки якості і тривалості життя тяжких хворих, а й раціонального витрачання фінансових ресурсів держави в галузі медицини.

– Останнім часом у науково-медичній літературі дедалі ширше обговорюється аспект так званої персоніфікованої медицини. Що особисто Ви як провідний експерт вкладаєте в це поняття?

– Однією з вимог сьогодення є поєднання персоніфікованої медицини із сучасними стратегіями лікування ССЗ, які викладено в міжнародних рекомендаціях. І саме в лікуванні серцевої недостатності обов'язково має бути застосований персоніфікований підхід, для якого характерні численні нюанси. Індивідуалізоване лікування пацієнтів із серцевою недостатністю передбачає не тільки використання синдромального підходу, а й вплив на ті механізми, які призвели до розвитку зазначеного синдрому. Прикладом є проведення кардіохірургічного втручання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця за наявності супутнього ураження клапанів апарату: такий підхід дає змогу зменшити ступінь вираження порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, знизити фармакотерапевтичне навантаження на хворих і ефективно вплинути на подальший перебіг серцевої недостатності. Іншим прикладом є поєднання корекції порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки за допомогою бета-адреноблокаторів з кардіохірургічним лікуванням при гіпертрофічній кардіоміопатії.

– 21-23 вересня в м. Києві відбудеться XVII Національний конгрес кардіологів України, який буде присвячено пам'ятним датам, про які ми говорили вище. Що Ви очікуєте від цього наукового форуму?

– Щорічне проведення Національного конгресу кардіологів є вагомим підсумком нашої роботи протягом кожного року. Цей науковий форум збирає не тільки кардіологів, а й представників інших спеціальностей, які тісно пов'язані з кардіологією, – це надає можливість налагодити співпрацю в галузі розробки мультидисциплінарних підходів щодо профілактики різноманітних ускладнень і лікування пацієнтів із коморбідною патологією.

Конгрес завжди проходить за участю відомих міжнародних експертів, із проведенням спільних засідань Асоціації українських кардіологів, Європейського товариства кардіологів та профільних товариств різних європейських країн. Кожного року ми намагаємося зробити максимально інформативними і цікавими заходи, яки відбуваються в рамках цього наукового форуму, і XVII Національний конгрес кардіологів не буде винятком, адже він є особливим для нас – окрім ювілею нашого Інституту і святкування 140-річчя від дня народження М.Д. Стражеска, урочистого настрою додає той факт, що 2016 р. проголошений Роком Серця в Україні. Ця ініціатива Асоціації кардіологів України і Асоціації серцево-судинних хірургів України була підтримана на рівні Адміністрації Президента, Верховної Ради, Кабінету Міністрів, НАМН та МОЗ України. Цього року в рамках конгресу ми плануємо презентувати комплексну програму з профілактики, вдосконалення діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із ССЗ на наступні п'ять років. Програма передбачає залучення до співпраці не тільки кардіологів, а й сімейних лікарів, терапевтів, кардіохірургів, пульмонологів, ендокринологів та інших спеціалістів. На мій погляд, імплементація такої програми, її активна підтримка з боку держави матимуть велике значення для зниження рівня захворюваності і смертності від ССЗ. Сподіваюся також, що проведення конгресу внесе оптимістичну ноту в загальний настрій і продемонструє, що ми не стоїмо на місці навіть у складні часи.

Проведення конгресу – це також крок до формування взаєморозуміння між асоціаціями фахівців, органами влади, громадськими організаціями, що надасть можливість більш ефективно впливати на стан здоров'я населення нашої держави.

– Що Ви побажаєте учасникам конгресу і всім українським кардіологам?

– Бажаю лікарям не втрачати оптимізму і пам'ятати, що ми несемо відповідальність за стан здоров'я та життя наших пацієнтів і тому маємо завжди підтримувати високий професійний рівень, проявляти гуманізм, а в деяких ситуаціях – бути альтруїстами. Усім колегам бажаю також міцного здоров'я, наснаги і наполегливості для підкорення нових вершин кардіології.

Підготувала ***Наталя Очеретяна***

Академик Стражеско

Научно-биографический очерк

Николай Дмитриевич Стражеско родился в 1876 г. в Одессе. Его отец был крупным юристом, состоявшим на государственной службе (в табеле о рангах – действительный статский советник, что соответствовало чину генерала). Мать, урожденная Винк, была дочерью боевого адмирала, героя русско-турецкой войны. После завершения в 1894 г. обучения в Ришельевской гимназии Николай Стражеско поступил на медицинский факультет Киевского университета им. Святого Владимира, который окончил с отличием. В 1899 г. начал врачебную деятельность на кафедре частной патологии и терапии, возглавляемой профессором В.П. Образцовым. Свидетельством высокой оценки одаренности и научной перспективы Н.Д. Стражеско явилось решение В.П. Образцова направить его в 1901 г. на клиническую стажировку в ведущие европейские клиники – профессора Потэна в Париже и профессора Лейдена в Берлине, а позднее, в 1902 г., для научной работы в области физиологии в г. Санкт-Петербург в Институт экспериментальной медицины к крупнейшему физиологу профессору И.П. Павлову. Итогом работы Н.Д. Стражеско в лаборатории И.П. Павлова стала успешная защита им осенью 1904 г. диссертации на звание доктора медицины «К физиологии кишок». Через год, возвратившись в Киев, Н.Д. Стражеско возобновляет работу в факультетской терапевтической клинике В.П. Образцова. В 1908 г. он получает должность приват-доцента медицинского факультета, дающую право чтения клинических лекций по внутренним болезням. Примерно с того же времени Николай Дмитриевич начинает педагогическую деятельность в качестве профессора терапии Киевского женского медицинского института, где работает по совместительству. С 1905 по 1914 год Н.Д. Стражеско публикует 25 научных работ (в том числе в немецких изданиях), большинство из которых посвящены проблемам сердечно-сосудистой патологии. Во время первой мировой войны, будучи депутатом городской думы, Н.Д. Стражеско возглавляет Киевский комитет по организации эвакопунктов и помощи раненым.

В 1918 г. Н.Д. Стражеско оставляет службу в Киевском университете и переезжает с семьей в Одессу, где заведует терапевтической факультетской клиникой Новороссийского университета, одновременно работая в качестве консультанта Одесского военного госпиталя.

В 1922 г. Николай Дмитриевич возвращается в Киев на кафедру пропедевтики внутренних болезней медицинского института и возобновляет активную научную работу. На I съезде терапевтов Украины в 1925 г., на котором Н.Д. Стражеско делает программный доклад «О недостаточности кровообращения», он избирается заместителем председателя Украинского общества терапевтов, а на II съезде в 1927 г. профессор Н.Д. Стражеско избирается действительным членом Академии наук Украинской ССР, впоследствии становится академиком АМН СССР (1943) и АН СССР (1944). В течение всей жизни Николай Дмитриевич не оставлял педагогической деятельности, возглавляя факультетскую терапевтическую клинику.

В 1936 г. по инициативе Н.Д. Стражеско на базе возглавляемого им тогда клинического отдела Института физиологии АН Украинской ССР был создан Украинский институт клинической медицины, реорганизованный в 1977 г. в Институт кардиологии, носящий его имя и имеющий с 2005 г. статус Национального научного центра.

В структуре научного наследия Н.Д. Стражеско, представленного 220 публикациями в различных областях внутренней медицины, тема сердечно-сосудистой патологии занимает особое место. Именно ее блистательная разработка принесла Н.Д. Стражеско мировое признание, обогатила клиническую науку новыми и поныне актуальными концепциями и, по сути, положила начало той украинской школе клиницистов-кардиологов, которая продуктивно функционирует и продолжает развиваться в настоящее время.

Уже в начальный период своей научной деятельности Н.Д. Стражеско выполнил ряд приоритетных исследований, существенно дополнивших уровень знаний того времени в ряде разделов сердечно-сосудистой медицины. Так, развивая клинические наблюдения своего учителя В.П. Образцова, Николай Дмитриевич описал и патофизиологически интерпретировал трехчленный ритм сердца при неврастении (1907), в дальнейшем (1908) обнаружил и правильно истолковал аускультативный феномен периодического резкого усиления I тона при полной предсердно-желудочковой блокаде (получивший впоследствии название «пушечного тона» Стражеско), а в 1910 г. впервые объяснил механизм образования дополнительного диастолического тона при недостаточности клапанов аорты.

В 1909 г. на I съезде терапевтов России В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско впервые в мире сообщили о прижизненной диагностике тромбоза венечных артерий сердца. В следующем году они опубликовали соответствующую работу в немецком журнале Zeitschrift fur Klinische Medizin, где представили ставшую в дальнейшем хрестоматийной классификацию клинических проявлений коронарного тромбоза («status anginosus», «status asthmaticus», «status gastralgicus»). Тогда же Н.Д. Стражеско обобщил результаты серии своих экспериментальных исследований (выполненных в лаборатории профессора Ю.П. Лауденбаха) и клинических наблюдений в монографии «Строфантин как сердечное средство», в которой впервые на основании изучения различных аспектов фармакодинамики внутривенной формы данного препарата обосновал целесообразность и методологию его назначения у пациентов с недостаточностью кровообращения. Известно, что одним из пациентов Н.Д. Стражеско, успешно леченных внутривенными иньекциями строфантина, был классик украинской литературы М.М. Коцюбинский, страдавший сердечной недостаточностью на фоне аортального порока.

В 20-30-х годах Н.Д. Стражеско с учениками, представляющими его научную школу, активно разрабатывает вопросы этиопатогенеза и клиники ревматизма и представляет новую концепцию этого страдания, рассматривающую его как заболевание инфекционно-аллергической природы с бета-гемолитическим стрептококком в качестве этиологического фактора. Кроме того, Н.Д. Стражеско предложил клиническое подразделение эндокардита на острый, подострый и хронический с выделением таких его форм, как благоприятная (benigna), злокачественная (maligna) и неопределенная (infausta), переходящая в зависимости от тех или иных факторов в одну из вышеназванных. Выдвинутая Н.Д. Стражеско концепция патогенеза ревматизма выдержала проверку временем и послужила базой для разработки в дальнейшем системных мер по его профилактике и лечению, реализованных как в нашей стране, так и за ее пределами.

Нельзя не упомянуть, что еще в 1940 г. Н.Д. Стражеско предложил идею подразделения гипертонической болезни на три стадии (солитарную, органическую и дистрофическую), которая, по существу, составила основу ряда последующих (независимо от их терминологического аппарата) классификаций данного заболевания, включая и действовавшую до последнего времени классификацию артериальной гипертензии ВОЗ.

Особое место в научном творчестве Н.Д. Стражеско и его школы занимает проблема недостаточности кровообращения (НК). С полным основанием можно утверждать, что предложенная им клинико-патофизиологическая концепция этого синдрома не только блестяще обобщила накопленные к тому времени соответствующие данные, но и в значительной мере актуализировалась в последнее время, по мере того как на новом методологическом уровне расширялись наши знания о системных механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), включающих роль периферической сосудистой регуляции, дизметаболизма и структурных изменений скелетных мышц инсулинорезистентности, оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции.

Еще в 1926 г. в упомянутом выше программном докладе на I съезде терапевтов Украины Н.Д. Стражеско сформулировал идею, ставшую основой его дальнейших концептуальных изысканий в области патогенеза НК: «...При изучении и распознавании различных расстройств кровообращения нельзя ограничиваться анализом деятельности и работы одного сердца, а нужно одновременно изучать и оценивать морфологию, функцию и работу всей сосудистой системы, а также процессы, происходящие в тканях. Только при таком всестороннем изучении всех факторов, влияющих на кровообращение и обмен в организме, становятся ясными и понятными все наблюдаемые в клинике случаи декомпенсации кровообращения. Таким образом, клиника должна стать на путь изучения процессов на периферии... И на такой путь становится клиника теперь, однако путь этот длинен и труден. Вопросы только намечены и достижения пока что невелики».

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 ≤40%) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесеного 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 фукции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, бессонница, синкопе, головная боль, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, астения, 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) 391-60-50.

WUKINS0216024

В последующие (1926-1940) годы Н.Д. Стражеско и его сотрудниками, среди которых в первую очередь следует упомянуть В.Х. Василенко, И.М. Туровца, Ф.Я. Примака, В.А. Эльберга, М.Л. Евтухову, И.Б. Шура, А.А. Айзенберга, Э.Э. Кристера, И.Г. Тонконогого, А.Л. Михнева, были выполнены обширные научные изыскания, посвященные изучению состояния углеводного, жирового, белкового и минерального обменов у различных категорий больных с НК, оценке биохимических сдвигов в организме в зависимости от тяжести гемодинамических нарушений, исследованию основного обмена у таких пациентов. Результатом этого коллективного труда стала предложенная в 1935 г. на XII съезде терапевтов СССР Н.Д. Стражеско совместно с В.Х. Василенко, ставшая хрестоматийной, классификация НК, в основу которой были положены как клинические особенности обследованных пациентов, так и выявленные у них «нарушения гемодинамики и биоэнергетики», по выражению самих авторов. Важнейшая заслуга Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко заключается в том, что они (чрезвычайно удачно с позиций клинических потребностей) выделили стадии хронической НК (ХНК) в зависимости от состояния гемодинамики, системного метаболизма и физической работоспособности пациентов. Само по себе клинически безукоризненное подразделение ХНК на I, IIА, IIБ и III стадии позволило дать конкретное патофизиологическое понимание ХНК (ХСН) как целостного непрерывно прогрессирующего системного процесса с постепенным и усугубляющим вовлечением в него всех органов и тканей, которое, по сути, доминирует сегодня в соответствующем разделе мировой кардиологии. В работе «О циркуляторной дистрофии» (1945), в известной мере обобщившей результаты исследований возглавляемой им научной школы в области ХНК, Стражеско писал: «...в результате развившейся функциональной слабости миокарда, обусловленный теми или другими моментами, вначале возникает лишь в некоторых областях, а затем во всем организме, не исключая самого сердца, сосудов, кровяных депо и вегетативной нервной системы, управляющей кровообращением, расстройство циркуляции крови... По мере прогрессирования расстройства циркуляции крови... при кислородном голодании всей мускулатуры сердца наступает упадок его функции. В дальнейшем организм уже не выходит из состояния кислородного и сахарного голода... В этот момент всякая адаптация к потребностям и условиям жизни у аппарата кровообращения исчезает. Как миокард, так и периферия функционируют при совершенно ненормальных условиях среды; нарушается корреляция их функций ввиду того, что на периферии рефлексы местного порядка возникают при совершенно измененных условиях как на самой периферии, так и во всей нервной системе... Дистрофия мало-помалу захватывает важные для жизни органы – сердце, центральную нервную систему, печень, почки, поперечно-полосатую мускулатуру и т.д. – отчего все их функции постепенно все более приходят в упадок и, в конце концов, наступает смерть организма». Органичной составной частью концепции ХНК как целостного прогредиентного патологического процесса, выдвинутой школой Н.Д. Стражеско, явилось понимание важнейшей роли периферических системных нарушений в прогрессировании ХНК. В этой связи нельзя не процитировать выдержку из работы Николая Дмитриевича «Спорные вопросы в проблеме недостаточности кровообращения» (1934): «...мы до известной степени отказались от укоренившейся было точки зрения, что главным фактором, поддерживающим нормальное кровообращение, а следовательно, ответственным за его нарушение, является работа сердца...». В труде «О патогенезе хронической недостаточности кровообращения и новых путях ее терапии» (1940) он дает, может быть, свое наиболее емкое концептуальное понимание ХСН: «...недостаточность кровообращения является таким особым болезненным состоянием, которое само в себе таит условия для дальнейшего прогрессирования расстройства циркуляции и для постепенной гибели организма. Начав с обычной недостаточности сердца, играющего в продвижении крови по организму главную роль, хотя оно подчинено периферии, это состояние весьма скоро приводит к изменению условий работы для всех органов и систем, в том числе и для сердца и сосудов, в результате исчерпания запасов энергетических ресурсов в важных для жизни органов, а также в результате постоянного кислородного голодания и отравления организма продуктами обмена. Все это в дальнейшем ведет к прогрессированию расстройства функции миокарда. Так следствие переходит в причину, и порочный круг замыкается». И далее, развивая мысль: «...на всякого человека с заболеванием сердечно-сосудистой системы необходимо смотреть как на человека не только с расстроенной гемодинамикой, но и с нарушенными обменными и регуляторными процессами».

Наглядным подтверждением того, что научные идеи Н.Д. Стражеско в области патогенеза ХНК (ХСН) в значительной мере опередили свою эпоху, являются полученные лишь в конце XX – начале XXI века

данные о том, что в прогнозировании продолжительности жизни этой категории больных такие характеристики, как их функциональный статус (класс по NYHA, максимальное потребление O_2), сосудистые параметры (периферическое сопротивление, вазодилатирующая функция эндотелия), функциональные параметры скелетных мышц, чувствительность к инсулину (индекс HOMA и др.), состояние вегетативной регуляции (вариабельность ритма, барорефлекс), маркеры системного оксидантного (свободнорадикального) стресса имеют отчетливое преимущество перед гемодинамическими характеристиками пациента (ударный объем, фракция выброса левого желудочка, минутный объем сердца).

Предложенная Н.Д. Стражеско концепция НК в значительной мере заложила предпосылки к последующей трансформации подходов к лечению данного синдрома – от традиционных, основанных на стимуляции систолической функции сердца, до новых и новейших – таких, как использование периферических вазодилататоров у декомпенсированных пациентов, применение при ХСН ингибиторов АПФ, бета-блокаторов III поколения и, наконец, физических тренировок. В ранее упомянутой знаменательной работе «О патогенезе хронической недостаточности кровообращения и новых путях ее терапии» Н.Д. Стражеско пишет: «Возможно, покажется странным, что сегодня я позволяю себе говорить о каких-то новых путях терапии недостаточности кровообращения. Однако такое впечатление возникает только при поверхностном отношении к этому вопросу... Как мы видели, тканям и периферии начали придавать то значение, о котором физиология и клиника ранее не имели никакого представления. Естественно, что и принципы терапии также должны быть пересмотрены с новой точки зрения, и поэтому совершенно законно, мне кажется, говорить сегодня о новых путях в терапии недостаточности кровообращения». Н.Д. Стражеско указывает: «...усилить сердечную деятельность и ликвидировать застой одним лишь назначением средств, стимулирующих функцию миокарда, можно лишь в той стадии, когда еще нет больших изменений в обмене веществ и в структуре самой сердечной мышцы. Когда такие изменения (в стадии II Б) уже имеются, назначением одних только сердечных средств достигнуть этого не удается». Далее в той же работе Николай Дмитриевич дает подробное, базирующееся на исследованиях его школы обоснование оксигенотерапии и диетотерапии при ХНК, а также говорит о важности применения при явлениях острого легочного застоя депонирующей (направленной на расширение периферических сосудов) терапии, указывая на первом месте нитроглицерин.

Здание Института клинической медицины по ул. Саксаганского, 75

То обстоятельство, что разработка в ведущих клиниках мира подходов, органически вытекающих из учения Н.Д. Стражеско о НК, началась лишь двумятремя десятилетиями позже, вполне объясняется отставанием от заложенных в нем патофизиологических идей тогдашнего уровня развития клинической фармакологии и фармацевтической индустрии. Только в 1970-1980 гг. с совершенствованием старых и разработкой новых лекарственных форм периферических вазодилататоров, с появлением ингибиторов АПФ, а впоследствии и бета-блокаторов III поколения появилась реальная возможность успешного многопланового терапевтического влияния на периферические/системные метаболические механизмы прогрессирования ХСН, роль которых в патогенезе ХСН впервые обосновал Н.Д. Стражеско. Примечательно, что предпринятые в 1990-е годы в США попытки «реанимировать» на базе использования новых терапевтических молекул (пероральных негликозидных инотропных средств) старый (состоящий в стимуляции функции миокарда) подход к лечению ХСН, как известно, потерпели фиаско, обнаружив рост смертности среди лечившихся ими пациентов, несмотря на улучшение их клинико-гемодинамического состояния. Может быть, наиболее демонстративным современным свидетельством правильности выдвинутой Стражеско патогенетической концепции ХНК явились полученные в конце XX – начале XXI века данные исследований, показавших благоприятную

роль физических тренировок у пациентов с ХСН, причем не только в плане влияния на их функциональный статус, но и показатели клинического прогноза.

Сегодня из нашего клинического обихода исчезло определение «недостаточность кровообращения», замененное общеупотребительным в мире термином «сердечная недостаточность». Не подвергая сомнению практическую целесообразность перехода на унифицированную клиническую терминологию в условиях глобальных процессов в современной медицине, нельзя, тем не менее, не признать, что термины Н.Д. Стражеско «недостаточность кровообращения» и особенно «хроническая недостаточность кровообращения», без сомнения, более глубоко отражают суть происходящих при данном синдроме патофизиологических процессов. Исторический (по отношению к нынешнему времени) характер данного термина не должен заслонять от нас ту огромную роль, которую и поныне играет это определение для правильного понимания (не только патофизиологами, но и думающими клиницистами) синдрома ХСН.

Ознакомление с воспоминаниями о Н.Д. Стражеско его современников и с обстоятельствами его личной биографии рисует портрет человека не только исключительно одаренного, но сдержанного и житейски мудрого, нашедшего собственный внутренний баланс между социальной адаптацией к тогдашней общественной системе и самореализацией. Ни до октябрьской революции, ни впоследствии Стражеско не занимался политической деятельностью как таковой и, будучи лояльным к советскому строю, был практически целиком сосредоточен на научной и врачебной работе. Организаторский талант Николая Дмитриевича, основанный на лидерских свойствах его натуры и колоссальном авторитете как врача-консультанта, сделали его не только главой крупной клинической школы союзного и мирового масштаба, но и харизматической фигурой среди жителей Киева, для которых он стал со временем живой легендой. Отзываясь на его кончину, украинский писатель Остап Вишня писал: «Помер Стражеско, краса медицини. Розумної і гуманної медицини, що любила народ. Ця людина своєю особою прикрасила Київ. Стільки благородства, стільки розуму, стільки серця було в цій людині...».

По воспоминаниям сотрудников Н.Д. Стражеско, его обходы всегда были регулярными, предельно четко организованными и, как правило, становились серьезным профессиональным испытанием для каждого из их участников. Помимо высокой специальной подготовки, Николай Дмитриевич требовал от сотрудников высокой культуры речи, умения формулировать мысли и аккуратного внешнего облика, безукоризненным примером чего являлся сам. Н.Д. Стражеско лично присутствовал при рентгенологическом исследовании больных, требовал обязательного присутствия врача в рентгенкабинете при обследовании пациентов, так же, как и на патологоанатомических вскрытиях. Помимо обходов в строго установленные часы, Н.Д. Стражеско иногда приезжал в клинику для неотложного решения спорных клинических вопросов в вечернее время.

Н.Д. Стражеско был интеллигентом в широком, свойственном отечественной традиции смысле этого слова. Он отличался высокими познаниями в области литературы, театра, изобразительного искусства. Несмотря на большую загруженность профессиональной работой, регулярно общался с ведущими представителями киевской творческой интеллигенции, посещал театральные постановки, коллекционировал, в меру возможностей, произведения живописи. По воспоминаниям, Николай Дмитриевич считал важным и требовал от сотрудников клиники должного уровня общекультурных знаний и эрудированности не только в сфере медицины.

Всю жизнь Н.Д. Стражеско оставался педагогом – не только формально, но и по сути. Однажды во время разговора со студентами в ответ на высказывание одного из них о том, что ученик – это сосуд, который необходимо заполнить знаниями, Николай Дмитриевич возразил, что «скорее, это – факел, который нужно зажечь». В дальнейшем это образное высказывание получило широкую известность. Из непосредственных учеников Н.Д. Стражеско трое (В.Х. Василенко, А.И. Смирнова-Замкова и Д.Ф. Чеботарев) стали академиками, более 30 – профессорами и докторами наук. В настоящее время представители основанной Н.Д. Стражеско кардиологической школы работают в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины и в ряде других клиник Украины.

По грустному совпадению Н.Д. Стражеско умер от недостаточности кровообращения, 27 июня 1952 года в Киеве.

Внутренняя суть личности Н.Д. Стражеско – ученого, врача, человека, предельно емко выраженная в его известном высказывании «нет большего счастья, чем служить одновременно разуму и добру», и поныне является ориентиром для людей, избравших стезю клинической кардиологии делом жизни и своим призванием.

Леонид Воронков

Магнитно-резонансная томография и ее диагностические возможности в кардиологии

Д.В. Рябенко[1], Е.Б. Ершова, Т.А. Ялынская[2]
[1]ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев
[2]ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев

Подобие проявлений при целом ряде патологических состояний и практикующаяся до сих пор постановка окончательного диагноза на основании клинических симптомов очень часто приводят к диагностическим ошибкам. Неправильная диагностика лежит в основе несвоевременного назначения или применения «некорректной» терапии, что в свою очередь влияет на прогноз пациента. При этом на сегодняшний день практическая медицина располагает достаточно большим арсеналом эффективных методов диагностики (и в первую очередь инструментальных), которые позволяют в большинстве случаев избежать диагностических ошибок.

Одним из таких методов является магнитно-резонансная томография (МРТ) – один из самых эффективных методов диагностики в различных отраслях медицины. Данный метод широко применяется для диагностики различных патологий головного и спинного мозга, позвоночника, суставов, органов брюшной полости и малого таза. МРТ позволяет с высокой точностью определить анатомические особенности различных органов и тканей, но в большинстве случаев применяется как метод уточняющей диагностики.

К преимуществам МРТ традиционно относят неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, многоплоскостное сканирование с возможностью постобработки данных, отображение движущейся крови с функцией оценки скорости и характера кровотока, высокую контрастность мягких тканей [2, 5].

За последние годы отмечается увеличение спроса на исследование сердечно-сосудистой системы с помощью МРТ. МРТ сердца обладает уникальной способностью одновременного получения не только анатомических, но и функциональных характеристик приобретенных и врожденных заболеваний сердца, а с недавнего времени используется также для оценки жизнеспособности миокарда [2, 30].

Вместе с тем широкое внедрение МРТ сердца в клиническую практику сдерживают высокая стоимость оборудования и эксплуатации, специальные требования к помещениям, дефицит высококвалифицированных медицинских кадров. По этим причинам экспертная МРТ-диагностика сердечной патологии доступна, как правило, лишь в крупных специализированных центрах.

Доказано, что для существенного повышения информативности диагностики заболеваний сердца недостаточно лишь грамотного методологического подхода и правильной интерпретации полученных результатов. Для этого необходимо еще правильное применение данного метода, что определяется степенью информированности врачей клинических специальностей о возможностях и месте МРТ сердца в арсенале диагностических методов.

В основе МРТ лежит феномен ядерного магнитного резонанса (ЯМР) – возможность поглощать или испускать энергию радиочастотных импульсов ядрами некоторых веществ (чаще всего водорода), находящихся в магнитном поле, при совпадении частоты импульсов с частотой вращения ядер.

Явление ЯМР в твердых телах и жидкостях впервые успешно наблюдали в 1946 году две группы физиков, работающих независимо друг от друга в Гарвардском *(E.M. Purcell, R. Pound и H. Torrey)* и Стэндфордском университетах *(F. Bloch, W.W. Hansen и M. Packard)* [10, 31]. Мир по заслугам оценил их вклад в этой области – за свои работы *F. Bloch и E.M. Purcell* в 1952 году были удостоены Нобелевской премии по физике [32].

На ранних этапах МРТ использовалась в основном для исследования молекулярной структуры вещества. Началом использования данного метода в клинической практике принято считать 1973 год, когда в журнале *«Nature»* была опубликована статья *P.C. Lauterbur*

«Создание изображения с помощью индуцированного локального взаимодействия: примеры на основе магнитного резонанса» [17, 32].

Именно *P.C. Lauterbur* принято считать пионером в получении МР-изображений. Исследователю удалось получить первые изображения с использованием метода реконструкции по проекциям, который он назвал зойматографией (от греческого, зойматография – то, что связывает, упряжка). Этот термин, который позднее был заменен на *«ядерно-магнитно-резонансная томография»*, отражает идею получения изображения внутренних частей объекта с помощью линейных градиентов магнитного поля.

Сам термин «ЯМР-*томография*» использовался в течение достаточно длительного времени, однако в 1986 году в связи с развитием радиофобии у людей после Чернобыльской аварии он был заменен на *«магнитно-резонансная томография»*.

Именно *P.C. Lauterbur* изобрел, как использовать градиент магнитного поля, который позволяет определять происхождение радиоволн, излучаемых ядрами объекта исследования. Эта информация позволяет воссоздать двумерную картину организма [21].

Интересно, что первый магнитно-резонансный томограф, созданный *P.C. Lauterbur*, до сих пор находится в Нью-Йоркском университете в Стоуни-Брук.

Продолжателями исследований применения МРТ для медицинских целей стали шведские исследователи *E. Odeblad* и *G. Lindstrom*, которые опубликовали первые результаты регистрации ЯМР на живых клетках из вырезанных тканей животных [29].

В конце 1960-х годов *J. Hutchinson* из Абердинского университета (Шотландия) начал изучать магнитно-резонансный и электронный парамагнитный резонанс *in vivo* на мышах [21, 32].

В 1967 году *A. Ganssen* получил патент на ЯМР – прибор для исследования кровотока в теле человека [13]. Прибор был предназначен для измерения ЯМР-сигнала от текущей крови на разных участках кровеносного сосуда с помощью нескольких небольших катушек, позволяющих рассчитать скорость кровотока в сосуде. Этот прибор можно считать первым МР-томографом, хотя он и не был предназначен для получения изображений [21].

В конце 70-х годов профессор физики Ноттингемского университета *P. Mansfield* усовершенствовал математические алгоритмы получения изображения, благодаря чему стало возможным не только получение более четкого изображения, но и, что самое главное, уменьшение длительности проведения сканирования с нескольких часов до нескольких секунд.

В 1975 году *P. Mansfield* и *A.A. Maudsley* создали линейный метод, с помощью которого в 1977 году получили первое *in vivo* изображение человека – поперечный срез пальца. А в 1978 году *P. Mansfield* представил первое изображение брюшной полости [21].

Именно благодаря работам *P.C. Lauterbur* и *P. Mansfield* стало возможным использование данного метода в медицине для получения изображений целого организма, за что в 2003 году авторы стали лауреатами Нобелевской премии [32].

В последние годы МРТ также стала одним из ведущих методов неинвазивной диагностики в кардиологии. Воздействие электромагнитного поля позволяет в первую очередь рассмотреть состояние не только мягких тканей, но и сосудов. МРТ является одним из важнейших методов, применяемых для диагностики широкого спектра патологий сердечно-сосудистой системы. Данный метод позволяет диагностировать или уточнить степень нарушений при врожденных и приобретенных пороках сердца, выявлять опухоли, тромбы и другие образования в сердце. Применение МРТ позволяет получить важную информацию при ишемической болезни сердца (ИБС) и кардиомиопатиях (КМП).

МРТ является безопасным для обычного пациента методом диагностики, при условии соблюдения соответствующих правил техники безопасности. Несмотря на то что сильное магнитное поле не является вредным само по себе, имплантированные медицинские устройства, которые содержат металл, могут испортиться или работать не корректно.

Абсолютными противопоказаниями для проведения МРТ-исследования являются:

1) установленный искусственный водитель ритма;
2) ферромагнитные или электронные имплантаты;
3) большие металлические имплантаты;
4) первый триместр беременности.

Требуется осторожность при выполнении МРТ-исследования с контрастом у больных с:

- гемопоэтической анемией;
- индивидуальной непереносимостью компонентов контрастного средства – КС (почти в 2% случаев может быть развитие побочных реакций при внутривенном (в/в) введении КС, которые обычно легко купируются с помощью медикаментозных средств);
- хронической болезнью почек – единственным серьезным осложнением МРТ при введении высоких доз гадолиния является развитие нефрогенного системного фиброза у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Тщательное обследование функции

почек до введения контраста сводит к минимуму риск этого очень редкого, однако серьезного осложнения;

• беременность в любом сроке – так как КС проникает через плацентарный барьер.

Благодаря быстрому техническому прогрессу, совершенствованию оборудования и программного обеспечения МРТ-метод продолжает развиваться и находить новые сферы применения в диагностике болезней сердца и сосудов.

Наиболее качественные и информативные исследования возможны с применением томографов напряженностью магнитного поля не ниже 1,5 Тл, имеющих современное программное обеспечение. Применяемые для исследования сердца программные комплексы можно разделить на две группы. К первой относятся исследования, при которых сигнал от быстро текущей крови будет низкой интенсивности (образы с «темной кровью»). Эти изображения выполняются для оценки анатомии магистральных сосудов и камер сердца [1, 2].

Примером таких импульсных последовательностей (ИП) являются:

1. **«Спиновое эхо»** *(spinecho, SE)* – наиболее часто используемая ИП, которую предложили еще *H.Y. Carr* и *E.M. Purcell* на заре МРТ. Изображения, полученные с помощью *SE ИП*, как правило, менее чувствительны к неоднородностям магнитного поля и парамагнетикам и характеризуются меньшими геометрическими искажениями, т.е. соответственно более резкими контурами. В кардиовизуализации *SE ИП* используется для оценки морфологии сердца и магистральных сосудов. Единственным недостатком *SE ИП* является относительно большое время сканирования.

2. **Турбо спин-эхо с задержкой дыхания** *(TSE, FSE, breath hold)*.

3. **«Инверсия-восстановление»** *(Inversion Recovery, IR)* – преимуществом *IR* ИП является получение сильного контраста между тканями, имеющими разное время Т1 релаксации. Существуют разные виды *IR* ИП:

• FLAIR *(Fluid Attenuation Inversion Recovery)* – используется для удаления сигнала от свободной воды;

• STIR *(Short T1 Inversion Recovery)* – ИП, чувствительная к стационарным (не движущимся) жидкостям;

• PSIR *(Phase-sensitive Inversion Recovery)* – подавление сигнала от миокарда. Режим инверсии (CE-IR) с отсроченной регистрацией МР-сигнала позволяет достичь оптимальной контрастности нормального и патологически измененного миокарда путем подавления сигнала от нормального миокарда после в/в усиления (визуализация некроза, рубцовой ткани). Недостаток этих последовательностей в том, что дополнительный инвертирующий радиочастотный импульс увеличивает продолжительность сканирования.

Ко второй группе ИП относятся исследования, при которых сигнал от движущейся крови будет высокой интенсивности – так называемые образы со «светлой кровью», которые обеспечиваются градиентными последовательностями (GRE), дающими возможность получения кино-МРТ [1, 2].

«Кино-режим» – при проведении динамической МРТ осуществляется функциональная оценка сердечной деятельности, для которой используется новый режим получения изображения со сбалансированной устойчивой прецессией (**b-SSFP**). Позволяет производить точный анализ локальной функции (экскурсия стенки сердца и изменение ее толщины), получать количественную характеристику желудочков и всей сердечной мышцы, описывать аномальный кровоток (например, усиление кровотока через суженное отверстие аортального клапана у пациентов с обструктивной формой гипертрофической КМП (ГКМП) и, как следствие, митральной регургитации). Кино-МРТ версии имеют оригинальные названия у разных фирм – производителей оборудования: Turbo FLASH (SIEMENS), fast SPGR (General Electric) и TFE/FFE (Philips), параметры таких последовательностей настраиваются с учетом сердечного ритма и способности пациента к задержке дыхания. Последние разработки GRE последовательностей отличает высокая дифференцировка миокарда и кровяного бассейна: true FISP (SIEMENS), balanced FFE (Philips) или FIESTA (General Electric).

4. **«Фазово-контрастная МРТ»** (*Phase-Contrast, PC)* – дает изображения скорости кровотока, и сигнал содержит как амплитудную, так и фазовую информацию. При этом чувствительность к потоку определяется силой градиента. Преимущество *PC* МРТ – полное подавление стационарных тканей (нет скорости – нет сигнала). Однако у данной методики существует и недостаток – фазовую чувствительность можно получить только вдоль одной оси одновременно. Поэтому данная методика может применяться для уточнения степени тяжести сопутствующей клапанной патологии сердца.

5. **«Динамическая МРТ в режиме реального времени»** – метод обладает значительным потенциалом для описания влияния дыхательных движений на заполнение камер сердца (выявление пациентов с рестриктивным типом кровотока, что характерно для рестриктивной КМП и констриктивного перикардита).

6. **Магнитно-резонансная ангиография** (МР-ангиография) – показывает 3D изображение органа и позволяет

визуализировать кровеносные сосуды даже без применения контрастного вещества.

Роль МРТ как метода исследования сердечно-сосудистой системы значительно возросла в связи с появлением и распространением методик с отсроченным контрастированием миокарда. Широкое использование КС для выполнения МРТ сердца началось с конца 90-х годов [33]. В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд низкомолекулярных внеклеточных парамагнитных КС для в/в введения на основе гадолиния: Gd-DTPA (магневист), GD-DTPA-BMA (омнискан), гадоверсетамид (опти-марк), Gd-DOTA (дотарем), GD-DO3A (прохэнс).

Механизм отсроченного контрастирования миокарда базируется на двух принципах. Во-первых, хелаты гадолиния являются внеклеточными контрастными агентами, которые по структуре своей инертны и не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. Во-вторых, в неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (около 85%) составляет внутриклеточное пространство. В неповрежденном миокарде основная часть КС, введенного в/в, остается в сосудистом русле и лишь незначительная его часть выходит в интерстициальное пространство. За счет перераспределения и выведения почками концентрация КС уже в первые минуты быстро снижается. Поэтому количество молекул гадолиния, задерживающихся в здоровом миокарде, сравнительно невелико. При остром повреждении кардиомиоцитов происходит нарушение целостности клеточных мембран, что позволяет контрастному препарату диффундировать в то пространство, которое ранее было внутриклеточным [15, 18, 22-24].

Накопление КС в некротической и рубцовой ткани обусловлено увеличением в этих участках относительного объема внеклеточного пространства. Вследствие этого увеличивается объем распределения внеклеточного КС, которое не только содержится в более высокой концентрации, но и дольше выводится [8, 14, 18].

Методология МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием заключается в том, что через 10-20 мин после в/в введения контрастного препарата (0,1-0,2 ммоль/кг) выполняется Т1-взвешенная МР-ИП с синхронизацией с электрокардиографией (ЭКГ). Различают раннюю фазу контрастирования, при которой можно выявить гиперваскуляризацию в очагах активного воспаления или очаги микрососудистой обструкции (первые 1-3 мин введения гадолиния) и позднюю фазу (10-20 мин), при которой видны зоны некроза и фиброза.

На сегодняшний день МРТ широко применяется для диагностики различных видов патологий сердечно-сосудистой системы. Однако следует подчеркнуть, что метод МРТ в ряде случаев используется лишь на втором этапе диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, после выполнения лабораторных и других инструментальных методов исследования. Чаще всего МРТ применяется в тех случаях, когда возникает необходимость в уточнении патологических изменений [4, 5].

Патология клапанного аппарата. У таких пациентов МРТ часто применяется при необходимости уточнения результатов эхокардиографии (ЭхоКГ). Проведение МРТ сердца позволяет не только обнаружить пораженный клапан, но и определить анатомические и функциональные особенности работы клапанного аппарата, выявить, как поражение клапана отразилось на окружающих тканях и функционировании органа в целом. Проведение МРТ дает важнейшую информацию у пациентов с онкологической патологией, подвергшихся лучевой и химиотерапии. У таких больных проведение МРТ-исследования позволяет не только диагностировать степень поражения клапанного аппарата, но и прогнозировать возможность и успех хирургического лечения.

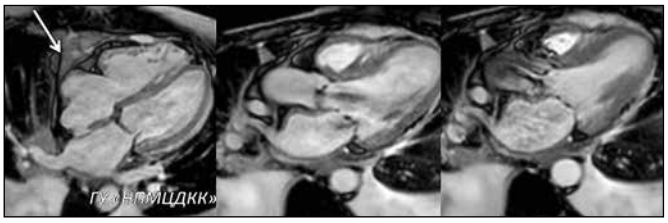


Рис. 1. Постлучевой констриктивный перикардит. Фиброз створок митрального клапана (МК), аортального клапана (АК). Стеноз и регургитация на клапанах

Новообразования. В настоящее время МРТ считается наиболее предпочтительным методом диагностики опухолей сердца. Основные преимущества МРТ – высокое пространственное разрешение, широкое поле исследования, высокое отличие МР-сигнала между движущейся кровью и камерами сердца без необходимости применения контрастных агентов, возможность мультипланарной реконструкции. Кроме того, с помощью применения КС возможно четкое определение границ опухоли (в том числе при выходе за пределы стенки миокарда) и степени ее васкуляризации [19].

Выявление тромбов. Для выявления тромбов МРТ сердца и сосудов может быть назначена у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или с фенотипом КМП с дилатацией. Своевременная диагностика

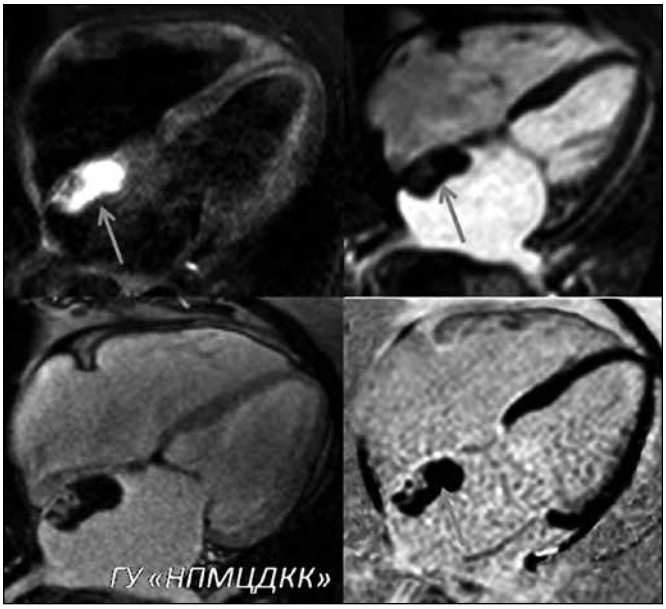


Рис. 2. Миксома левого предсердия

Рис. 3. Апикальные тромбы обоих желудочков у больного с дилатационной КМП

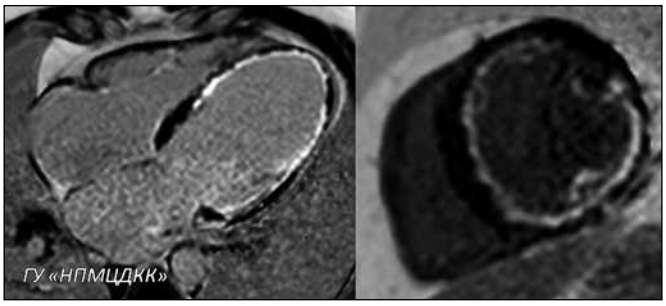


Рис. 4. Диффузный субэндокардиальный кардиофиброз в 3 коронарных бассейнах, характеризуется циркулярной субэндокардиальной задержкой контраста (яркий МР-сигнал) на поздних LGE (10 мин)

внутрисердечных тромбов имеет особое значение из-за риска возникновения смертельных осложнений в случае их отрывов [4].

Ишемическая болезнь сердца. Первые работы, посвященные отсроченному контрастированию, были связаны с изучением изменений миокарда (острых и хронических) именно у больных с ИБС. В экспериментальном исследовании на собаках R.J. Kim и соавт. показали высокую сопоставимость результатов МРТ с отсроченным контрастированием и данных аутопсии по выявлению острого инфаркта миокарда (ОИМ) [16].

В настоящее время возможности МРТ в диагностике ИБС довольно широки. Контрастирование препаратами гадолиния позволяет в режиме реального времени проводить наблюдение за тем, в каких местах миокарда снижено кровоснабжение, оценивать способность к сокращению. Особенно высоки возможности МРТ в выявлении небольших субэндокардиальных инфарктов и поражения папиллярных мышц левого желудочка (ЛЖ) [12].

МРТ с отсроченным контрастированием позволяет не только выявлять, но и дифференцировать острые и хронические повреждения миокарда. Так, у больных с ОИМ область поражения выглядит как гиперинтенсивный участок, часто неоднородной структуры, с нечеткими границами, возможно утолщение стенок на фоне отека. Для хронического поражения и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) характерным является очень четкий контур пораженного участка, сочетающийся с истончением стенки и/или усилением трабекулярности субэндокардиальных отделов миокарда.

Для ишемического поражения миокарда (ОИМ, ПИКС) характерны следующие признаки:

1) контрастный препарат накапливается в сегментах миокарда, соответствующих бассейнам коронарных артерий;

2) накопление контрастного препарата всегда имеет субэндокардиальный или трансмуральный характер.

Большое прогностическое значение имеет МРТ с отсроченным контрастированием, проводимое для оценки жизнеспособности миокарда. Данная методика является одной из самых информативных в оценке состояния миокарда при ИБС. С помощью болюсного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами и применения GRE последовательностей имеется возможность наблюдать за интенсивностью контрастного усиления миокарда практически в режиме реального времени. Наблюдая за динамикой контрастирования, можно точно и быстро определить зону, опаздывающую с накоплением контрастного препарата, что документирует снижение перфузии в конкретном участке. Также имеется возможность оценки сократительной способности в зоне интереса.

Точная количественная оценка зон фиброза и жизнеспособной ткани позволяет не только оценить необходимость и возможный эффект реваскуляризации, но и судить об электрофизиологической стабильности миокарда, прогнозируя развитие жизненно опасных нарушений ритма.

Кардиомиопатии. На сегодняшний день МРТ выходит на лидирующие позиции в диагностике различного вида КМП.

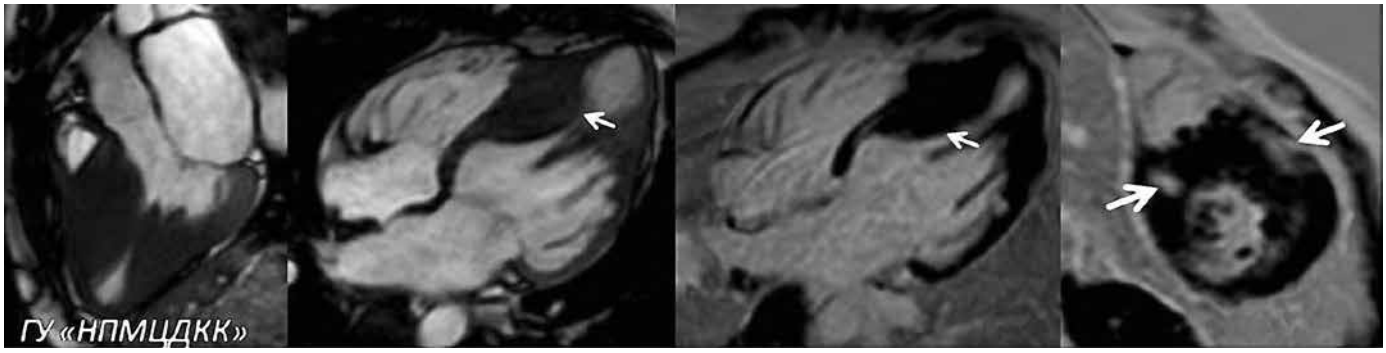


Рис. 5. Асимметричная форма ГКМП с участками фиброза миокарда (стрелки, яркий сигнал)

Гипертрофическая КМП. Характер контрастирования миокарда у больных с ГКМП отличается разнообразием: у одного пациента могут встречаться зоны как трансмурального, так и не трансмурального, как субэпикардиального, так и субэндокардиального контрастирования (рис. 5). Выраженность контрастного усиления возрастает со степенью гипертрофии и обратно пропорциональна функции ЛЖ. Вместе с тем наличие и объем участков отсроченного контрастирования коррелируют не только с толщиной миокарда и систолической дисфункцией, но и с развитием желудочковых аритмий – основной причиной развития внезапной сердечно-сосудистой смерти у таких пациентов.

Полагают, что очаговая задержка вымывания гадолиния при ГКМП происходит потому, что миофибриллы при данной патологии расположены беспорядочно и в них имеется расширенное интерстициальное пространство. По другим данным, в основе контрастирования лежит повышенное содержание коллагена в гипертрофированном миокарде [3, 28].

Отличительной особенностью контрастирования миокарда при ГКМП является несоответствие областям распределения коронарного кровотока (так называемый неишемический тип контрастирования), контрастирование миокарда при данной КМП носит фрагментарный характер с множественными фокусами, расположенными преимущественно в средних сегментах желудочковой стенки, а также в месте соединения перегородки со свободной стенкой правого желудочка (ПЖ) [9, 15].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). В настоящее время постановка диагноза АДПЖ основана на выявлении не только клинических, функциональных и электрофизиологических, но и (благодаря МРТ) морфологических признаков [34]. В 1994 году Европейским кардиологическим обществом, а также Международной федерацией кардиологов был приняты рекомендации по диагностике АДПЖ, куда были включены большие и малые критерии, в том числе на основании данных МРТ [27].

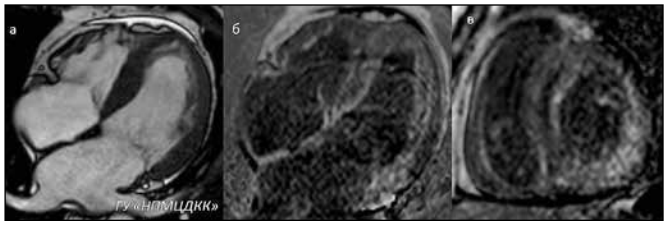


Рис. 6. ГКМП (а – асимметричная форма ГКМП, некроз после абляции гипертрофированной субаортальной части межжелудочковой перегородки (МЖП); б – симметричная форма ГКМП, распространенный интрамиокардиальный фиброз)

Данные критерии были высокоспецифичными, однако их чувствительность, согласно анализу существующих публикаций, оказалась недостаточно высокой. В 2010 году опубликованы пересмотренные критерии диагностики АДПЖ, основанные преимущественно на количественной оценке объема и функции ПЖ, что позволило повысить их специфичность в диагностике данной КМП [25]. МРТ сердца с контрастированием способно выявить структурные и функциональные изменения, специфические для данного заболевания: констатировать наличие локальных аневризм ПЖ, тотальную или сегментарную дилатацию наружной стенки правого ПЖ, его региональную гипокинезию, и, наконец, напрямую отобразить замещение соединительно-жировой тканью наружной стенки миокарда ПЖ. Хотя этот признак пока не входит в основные критерии современной диагностики АДПЖ, однако именно выявление участков миокардиального фиброза в стенках желудочков может быть тем дополнительным критерием, который склоняет чашу весов в сторону диагноза АДПЖ.

Обструктивная кардиомиопатия. Обструктивная КМП – наименее распространенная форма миокардиальной дисфункции. Фенотип данной КМП может быть как идиопатическим, так и являться следствием системных заболеваний соединительной ткани, инфильтративных заболеваний миокарда (в первую очередь амилоидоз), болезней накопления (болезнь Фабри, болезни накопления гликогена) и т.д.

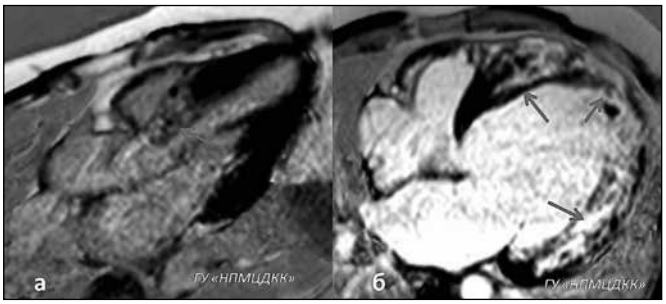


Рис. 7. АДПЖ. Жировая инфильтрация свободной стенки ПЖ с распространением в МЖП (Т1-ВИ, Т2-SPAIR), множественные мелкие аневризмы свободной стенки ПЖ

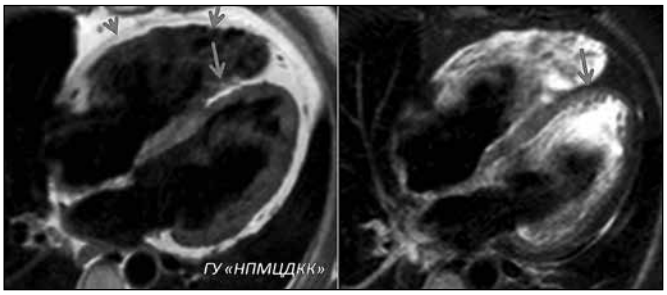


Рис. 8. Амилоидоз. Диффузное усиление утолщенного миокарда обоих желудочков, небольшое количество перикардиального выпота

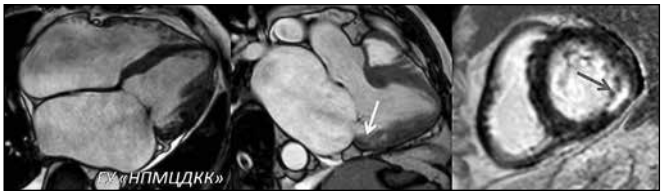


Рис. 9. Рестриктивная КМП с симметричным утолщением стенок ЛЖ, на постконтрастных PSIR-ВИ – интрамиокардиальный неишемический очаг усиления, локализованный в нижне-латеральной области базальной части сердца

МРТ-картина данного заболевания включает в себя деформацию и уменьшение полости ЛЖ и (или) ПЖ сердца, гипертрофию их стенок, недостаточность митрального или трехстворчатого клапана и, как следствие, дилатацию предсердий. МРТ с поздним контрастированием выявляет негомогенное диффузное или субэндокардиальное накопление КС в миокарде на фоне выраженной гипертрофии. Характер накопления отличается от такового при всех остальных заболеваниях сердца. Как правило, у больных с амилоидозом сложно правильно определить время инверсии, что создает впечатление диффузного гиперконтрастирования [20].

Накопление контрастного препарата описано также для других болезней накопления, в частности, нарушений накопления гликогена (болезнь Данона и LAMB-КМП). Контрастный препарат накапливается в таких случаях в наиболее утолщенных сегментах миокарда, чаще в базальных сегментах боковой стенки и МЖП. Накопление может быть интрамиокардиальным или трансмуральным [6].

Дилатационная КМП (ДКМП). МРТ является методом выбора в случаях проведения дифференциальной диагностики ДКМП и кардиомегалии другой этиологии [26].

Очаги накопления контрастного препарата, которые могут быть отмечены в миокарде больных с ДКМП, как правило, имеют линейную форму и располагаются интрамиокардиально (рис. 10). Области накопления контраста на LGE отражают местную дегенерацию миокарда, зоны фиброза или некроза. Их вид и расположение не соответствуют бассейнам коронарных артерий и их ветвей, что позволяет дифференцировать ДКМП от ишемической КМП. Кроме того, МРТ с контрастированием является одним из ведущих методов дифференциальной диагностики ДКМП и воспалительных заболеваний миокарда.

Миокардиты. При воспалительных процессах в миокарде симптоматика неспецифична, что нередко осложняет диагностику. МРТ сердца с контрастированием позволяет дать не только объективную картину кардиальной дисфункции, но и выявить точную локализацию очага воспаления.

Механизмы, лежащие в основе контрастирования очагов воспаления при миокардите, схожи с патофизиологией накопления контрастного препарата при ишемическом повреждении. Воспаление миокарда сопровождается (в острую фазу) отеком тканей и клеток, а в дальнейшем – повреждением сарколеммных мембран и некрозом кардиомиоцитов. Отек миокарда в острую фазу поражения проявляется несколькими симптомами: наиболее точно он оценивается как утолщение миокарда на кино-МРТ, повышение интенсивности МР-сигнала от пораженных сегментов на Т2-ВИ, накопление контрастного препарата в участках поражения в раннюю и в отсроченную фазы, вследствие изменения объемов внеклеточной и внутриклеточной жидкости [11]. Наиболее информативным для диагностики миокардита является наличие характерных изменений сразу в двух из этих режимов: чувствительность составила 76%, специфичность – 95,5%, а диагностическая точность – 85%.

Для поражения сердца воспалительной природы характерны:

1) локализация очагов никогда не совпадает с бассейнами коронарных артерий;

2) как правило, накопление контрастного препарата бывает менее ярким, чем при ишемическом поражении и отличается меньшей четкостью контуров;

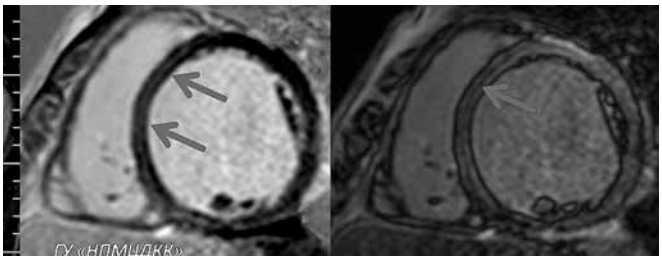


Рис. 10. ДКМП. Мезокардиальный «полосовидный» фиброз в МЖП (поздние постконтрастные изображения в режиме PSIR)

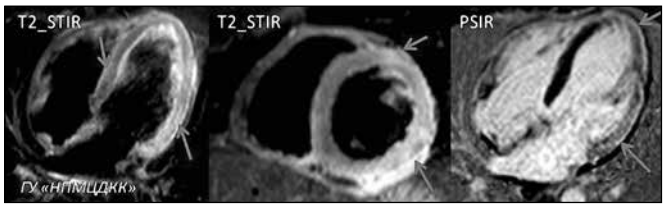


Рис. 11. Панкардит с выраженным отеком и некрозом миокарда боковой стенки и папиллярных мышц ЛЖ (отек в виде ярких участков на T2-SPAIR-ВИ с гиперконтрастированием на постконтрастных PSIR-ВИ)

3) накопление контрастного препарата редко имеет субэндокардиальный характер, наиболее типично субэпикардиальное или интрамуральное контрастирование.

Основным показанием для проведения МРТ является выявление объективных признаков поражения сердца и клинических проявлений, возникших de novo после перенесенной вирусной инфекции. МРТ сердца также следует проводить лицам с загрудинной болью, повышением уровней тропонинов и отсутствием гемодинамически значимых стенозов венечных сосудов при коронарографии – т.е. с инфарктоподобным течением заболевания. У таких больных МРТ-признаки воспаления миокарда наблюдают приблизительно в 30% случаев. Согласно Объединенному консенсусу экспертов Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов, Североамериканского общества магнитно-резонансной томографии и Американской коллегии радиологов по применению МРТ для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, принятому в 2010 году, повторное проведение МРТ в период между первой и второй неделей от инициального исследования показано в том случае, если при первичном исследовании отсутствуют МР-критерии миокардита, однако сохраняются клинические симптомы, или присутствует только один МР-признак [7].

Для хронической фазы миокардита характерно формирование зон поствоспалительного фиброза, что проявляется на МРТ в виде отсроченного контрастирования в участках рубцового изменения миокарда.

Принципиальное значение имеет проведение повторных МРТ-исследований, которые позволяют оценить эффективность фармакологической терапии и дают возможность клиницистам в определенной мере прогнозировать исход заболевания.

Таким образом, применение МРТ сердца существенно повышает точность диагностики у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Технические достижения в области МРТ позволяют не только визуализировать структурные изменения миокарда, регистрировать аномальное движение его стенок, но и с высокой точностью рассчитывать такие параметры, как объемы камер сердца и масса миокарда. Более того, уникальные диагностические возможности МРТ сердца позволяют предоставлять не только анатомическую, но и функциональную информацию о сердце.

Уже не вызывает сомнений, что эффективность терапевтического и особенно хирургического лечения пациентов с целым рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть выше и безопаснее при правильном обследовании больных с помощью МРТ.

Особую роль методика МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием играет в уточнении этиологии КМП. МРТ сердца помогает выявить отек, инфильтрацию, фиброзные и воспалительные изменения в миокарде, что дает МРТ преимущества перед другими методами диагностики.

Известно, что биопсия миокарда, которая рассматривается как «золотой стандарт» в диагностике некоронарогенных поражений миокарда, также имеет ограничения и не всегда оправдывает всех возложенных на нее надежд. За последние 20 лет именно опыт МРТ показал, что участки патологических изменений в миокарде при КМП и миокардитах часто локализуются субэпикардиально или интрамурально и практически недоступны для биопсии, выполняемой из ПЖ.

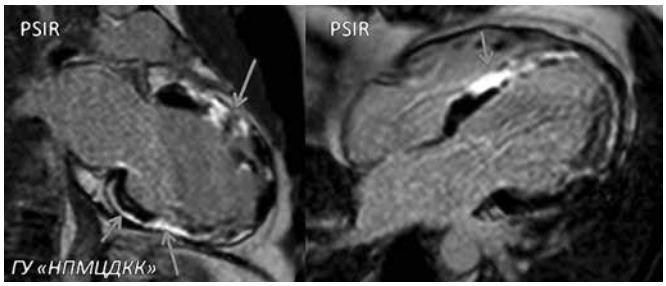


Рис. 12. Поствоспалительный кардиофиброз ЛЖ с задержкой вымывания контраста в субэпи-/мезокардиальных отделах миокарда

МРТ позволяет не только выполнять виртуальную биопсию миокарда у таких пациентов, но и повысить точность и информативность эндомиокардиальной биопсии у больных с некоронарогенными болезнями миокарда. Можно надеяться, что более широкое применение МРТ и разработка и внедрение ее новых методик позволят еще больше расширить диагностические возможности данного метода в кардиологии.

Литература

1. Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии: учебное пособие. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.
2. Силин А.Ю., Лесняк В.Н. Магнитно-резонансная томография сердца в клинической практике // Клиническая практика. – 2013. – № 1. – С. 67-76.
3. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии // Клин. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 1. – С. 54-63.
4. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца // REJR. – 2013. – Том 3. – № 1. – С. 7-17.
5. Федьків С.В. Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології // Серцева недостатність. – 2013. – № 2. – С. 5-13.
6. Шрейдер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В. и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона // Кардиология. – 2012. – № 1. – С. 91-96.
7. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR2010 Expert Consensus Documenton Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55(23). – P. 2614-2662.
8. Adzamli I.K., Jolesz F.A., Bleier A.R. et al. The effect of gadolinium DTPA on tissue water compartments in slow- and fast-twitch rabbit muscles // Magn. Reson. Med. – 1989. – No. 11. – P. 172-181.
9. Amano Y.1., Takayama M., Takahama K., Kumazaki T. Delayed hyperenhancement of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetrical septal hypertrophy: comparison with global and regional cardiac MR imaging appearances // J. Magn. Reson.Imaging. – 2004. – Vol. 20, N4. – P. 595-600.
10. Bloch F., Hansen W.W., Packard M. Nuclear Induction // Physical. Review. – 1946. – Vol. 69. – P. 127.
11. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. / J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53(17). – P. 1475-1487.
12. Ganame J., Messalli G., Masci P.G. Time course of infarct healing and left ventricular remodeling in patients with reperfused ST segment elevation myocardial infarction using comprehensive magnetic resonance imaging // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21. – P. 693-701.
13. Ganssen A. Bundesrepublik Deutschland–DeutschesPatentamt: Patentschrift 1566 148. Elektromagnetische Hochfrequenzspulefur Diagnostike in richtung. Patentiertfur Siemens AG, Berlin und Munchen. Erfinder: AlexanderGanssen. Anmeldetag 10.3.1967; Offenlegungstag 2.4.1970; Bekanntmachungstag: 17.10.1974.
14. Innoue S., Murakami Y., Ochiai K. et al. The contributory role of interstitial water in GD-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction // J. Magn. Reson. Imaging. 1999. – No. 9. – P. 215-219.
15. Kim R.J., Judd R.M. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1568-1572.
16. Kim R.J., Wu E., Rafael A., Parker M.A. The use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1445-1453.
17. Lauterbur P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance // Nature. – 1973. – Vol. 242 (5394). – P. 190-191.
18. Lima J.A., Judd R., Bazille A. et al. Regional heterogenity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms // Circulation. 1995. – V. 92. – P. 1117-1125.
19. Lombardi M., Bartolozzi C. MRI of the Heart and Vessels. Milan, 2004.
20. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 186-193.
21. Magnetic resonance. A peer-reviewed, critical introduction / 20-03 Early applications in medicine and biology // http://www.magnetic-resonance.org/ch/20-03.html.
22. Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A. et al. Multimedia article. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology // Circulation. – 2004. – Vol.109. – P. 1250-1258.
23. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 15. – P. 1461-1474.
24. Mahrholdt H.,. Wagner A., Deluigi C.C. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 15. – P. 1581-1590.
25. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force criteria // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31. – P. 806-814.
26. McCrohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K. et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 54-59.
27. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // Br. Heart. J. – 1994. – Vol. 71. – P. 215-218.
28. Moon J.C., Reed E., Sheppard M.N. et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 12. – P. 2260-2264.
29. Odeblad E., Lindstrom G. Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biological samples // Acta. Radiol. – 1955. – Vol. 43. – P. 469-476.
30. Poustchi-Amin M., Gutierrez F.R., Brown J.J. et al. Performing cardiac MR imaging: an overview // Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 11(1). – P. 1-18.
31. Purcell E.M., Torrey H.C., Pound R.V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid // Phys. Rev. – 1946. – Vol. 69. – P. 37.
32. Rinck P.A. (2014). The history of MRI; in: Magnetic Resonance in Medicine, 8th edition; http://magnetic-resonance.org/ch/20-04.htm.
33. Schneider G., Fries P., Ahlhelm F. et al. Contrast-enhanced cardiac MR imaging // Eur. Raiol. – 2003. – Vol. 13 (Suppl. 3). – P. N11-N18.
34. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Ward D. et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression / Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1710-1720. ■

Реваскуляризація міокарда у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією

Н.Б. Іванюк[1], О.Й. Жарінов[2], О.А. Єпанчінцева[1], Б.М. Тодуров[1]
[1]Інститут серця МОЗ України
[2]Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Поєднання серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) визначає несприятливий прогноз виживання хворих і асоціюється з частими госпіталізаціями внаслідок декомпенсації кровообігу [45]. За даними Фремінгемського дослідження, середня тривалість життя пацієнтів з ФВ ЛШ <20% і клінічними проявами СН становить 1,7 року для чоловіків і 3,2 року для жінок [28]. Серед причин виникнення дисфункції лівого шлуночка (ДЛШ) у сучасному світі домінує коронарний атеросклероз [5]. Перебіг хвороби і прогноз виживання пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) гірші, ніж при багатьох видах неішемічної кардіоміопатії [16]. Водночас, на відміну від численних інших причин ДЛШ, у пацієнтів з ІХС є потенційний шанс на відновлення скоротливої функції ЛШ після відновлення коронарного кровопостачання. Причому ймовірність покращення ФВ ЛШ після аортокоронарного шунтування (АКШ) або стентування вінцевих артерій може залежати від наявності та кількості життєздатного («гібернованого») міокарда.

Зниження ФВ ЛШ є важливим незалежним фактором погіршення прогнозу виживання пацієнтів з ІХС, у тому числі після реваскуляризації. У пацієнтів з найнижчими показниками ФВ ЛШ частіше спостерігаються супутній цукровий діабет, клінічні прояви СН і багатосудинне ураження вінцевих артерій [26]. З іншого боку, супутня ДЛШ асоціюється з більшим ризиком кардіохірургічних втручань загалом і тривалий час розглядалася як обмеження для їх виконання. Зокрема, у реєстровому дослідженні Keelan і співавт. (n=1158) госпітальна смертність пацієнтів після перкутанних коронарних втручань становила 3% при ФВ ЛШ <40%, 1,6% – при ФВ ЛШ 41-49% і 0,1% – при ФВ ≥50% (p<0,001). Гірші показники прогнозу виживання зберігалися у зазначених пацієнтів через рік після втручання [26]. Більш часте виникнення «жорстких» кінцевих точок дає підґрунтя для вивчення різних потенційних шляхів покращення перебігу і прогнозу хвороби.

Перші спроби хірургічного лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією (ІКМП) були здійснені понад 40 років тому [36]. У пацієнтів з ДЛШ операція АКШ донедавна супроводжувалася високою летальністю (від 1,4 до 18,6%) та численними ускладненнями у післяопераційному періоді [15, 39, 48]. Отже, показник ФВ ЛШ <20 чи 30% тривалий час вважали протипоказанням до реваскуляризації [41, 43]. Але протягом останніх років завдяки удосконаленню кардіохірургічних технологій та формуванню відповідної доказової бази реваскуляризація посіла вагоме місце у лікуванні пацієнтів з ішемічною ДЛШ; чітко сформувалися показання до реваскуляризації в узгоджених настановах [23, 37, 52]. Незважаючи на це, за даними нещодавно проведеного огляду клінічної практики, до сьогодні ангіографічні дослідження у пацієнтів з нововиявленою СН здійснюють недостатньо [14]. Крім того, залишається низка нез'ясованих питань щодо відбору пацієнтів і контролю ефективності реваскуляризації, зокрема, доцільності визначення нижнього порогу ФВ ЛШ для виконання АКШ та можливості корекції ДЛШ після операції. Таким чином, метою цього огляду є узагальнення існуючих уявлень щодо можливостей та вибору оптимального методу реваскуляризації у пацієнтів з ішемічною ДЛШ і ознаками СН.

Механізми виникнення ішемічної кардіоміопатії. Життєздатність міокарда

У 1970 році G.E. Burch запровадив термін «ішемічна кардіоміопатія», розуміючи під ним варіант перебігу ІХС, який характеризується множинним ураженням коронарних артерій, збільшеними розмірами порожнин серця та клінічними симптомами застійної СН [9]. У подальших роботах ІКМП визначали як поєднання стенозуючого атеросклерозу субепікардіальних коронарних артерій з дилатацією

шлуночків серця, дифузним і вогнищевим кардіосклерозом і, як наслідок, проявами хронічної СН [11]. Причиною міокардіальної дисфункції у пацієнтів з ІКМП є невідповідне кровопостачання серцевого м'яза, що призводить до зниження кровообігу субендокардіальних зон і підвищення внутрішньоміокардіальної напруги. При тривалій ішемії прогресуюче зниження доступності макроергічних сполук та ацидоз спричиняють підвищення жорсткості міокарда, а перевантаження серця об'ємом зумовлює швидке формування дилатації його камер. Важливою рисою ІКМП є потенційна зворотність регіонарних і глобальних порушень функції ЛШ.

Терміном «життєздатний міокард» позначають ішемізований серцевий м'яз зі зниженою функціональною здатністю, в якому є обмежена кількість або немає рубцевої тканини, що, у свою чергу, визначає потенційну можливість відновлення його функції після реваскуляризації. На тлі прогресування ДЛШ життєздатність міокарда забезпечується завдяки суттєвому обмеженню витрат його енергії, тобто стану гібернації. Від гібернованого слід відрізняти поняття «оглушений міокард» – стан післяішемічної ДЛШ, який зберігається після реперфузії, незважаючи на відновлення коронарного кровообігу, коли немає незворотних змін у міокарді [17, 38]. «Оглушений» або гібернований міокард, а також післяінфарктне ремоделювання серця є основою для формування ІКМП. Логічно припустити, що відновлення кровопостачання життєздатних сегментів може забезпечити поліпшення насосної функції серця, зменшення імовірності серцево-судинних подій та покращення якості життя пацієнтів з ІКМП [30].

Визначення частки життєздатного міокарда за допомогою стрес-ехокардіографії або перфузійної сцинтиграфії може бути корисним у кандидатів на реваскуляризацію або трансплантацію серця після перенесеного поширеного інфаркту міокарда з аневризмою ЛШ, а також у пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <35% за відсутності великого рубця. Наголосимо, що у багатьох пацієнтів із зазначеними клініко-інструментальними характеристиками симптоми СН нерідко є еквівалентом стенокардії, що ускладнює визначення пріоритетів ведення хворих. Утім, до цього часу не отримано прямих доказів ролі оцінки життєздатності міокарда для безпосереднього вибору між оптимальною медикаментозною терапією і хірургічною реваскуляризацією [50].

Реваскуляризація порівняно з медикаментозною терапією

Результати численних досліджень свідчать про можливість покращення довготермінового виживання пацієнтів з ІХС і ДЛШ після хірургічної реваскуляризації порівняно з медикаментозною терапією [18, 49, 53]. Зокрема, у дослідженні Veterans Administration Trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina (VA Trial) у пацієнтів з багатосудинним ураженням та зниженою скоротливою функцією ЛШ (ФВ <50%) спостерігали значущі відмінності виживання у групах медикаментозного і хірургічного лікування при 7-річному спостереженні (52 на противагу 76% відповідно, p=0,002) [46]. У подібному дослідженні The Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study (VA Study) також виявлено сприятливий вплив АКШ на рівень смертності у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (<50%). Через 8 років він становив 13% після АКШ і 46% на тлі медикаментозної терапії (p<0,04) [42]. У програмі The European Coronary Surgery Study (EURO) у пацієнтів з ІХС і зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ <50%) порівнювали результати медикаментозної терапії (n=373) і АКШ (n=394). Через 5 років показник виживання у прооперованих пацієнтів був вищим, ніж у хворих, які лікувалися лише препаратами (92 на противагу 82% відповідно, p=0,0001), через 12 років зазначені показники становили 70,6 на противагу 66,7% відповідно (p=0,04) [13].

У 1994 році Yusuf і співавт. провели сукупний аналіз даних семи найбільших на той час досліджень з порівняння впливу АКШ і медикаментозної терапії на 10-річне виживання (n=2650). Варто наголосити, що у більш ніж 50% пацієнтів діагностували трисудинне ураження коронарних артерій. У групі АКШ спостерігали сприятливіший вплив на виживання і симптоми порівняно з медикаментозною терапією: смертність через 10 років становила відповідно 26,4 і 30,5% (p=0,03). Абсолютна користь хірургічної реваскуляризації була найбільшою у пацієнтів з ДЛШ, у яких смертність знизилася майже вдвічі [53].

Наголосимо, що в перших дослідженнях, присвячених реваскуляризації, пацієнти з групи порівняння не могли отримувати низки сучасних засобів медикаментозної терапії. На час їх проведення ще не були доступними статини та блокатори ренін-ангіотензинової системи; інші засоби з доведеним сприятливим прогностичним ефектом, такі як антиагреганти, бета-адреноблокатори і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

не застосовувались рутинно. Безумовно, зазначена особливість дещо обмежує можливості екстраполяції наведених даних на сучасну популяцію пацієнтів з ІКМП. Утім, з позицій доказової медицини протягом останніх років з'явились нові переконливі докази на користь АКШ у пацієнтів з ДЛШ, які отримували оптимальну медикаментозну терапію.

У дослідженні STICH 1212 пацієнтів з ІКМП (критерій включення – ФВ ЛШ ≤35%, середній показник ФВ ЛШ – 27%) рандомізували у групи АКШ і оптимальної медикаментозної терапії. Через 5 років частота випадків смерті від усіх причин не відрізнялась у порівнюваних групах. Водночас аналіз низки вторинних критеріїв ефективності (смерть від усіх причин або госпіталізації з приводу СН, смерть від усіх причин або госпіталізації з приводу серцево-судинних причин, смерть від усіх причин або потреба в реваскуляризації) виявив кращі результати в групі АКШ [6, 49]. Нещодавно були оприлюднені результати 10-річного спостереження (STICHES), які свідчили про абсолютне збільшення тривалості життя пацієнтів після АКШ на 1,44 року (7,73 на противагу 6,29 року відповідно). Отримані результати є переконливим аргументом на користь виконання АКШ при лікуванні пацієнтів з ІКМП [50].

У дослідженні STICH була виявлена чітка залежність виживання пацієнтів з ІКМП від обсягу життєздатного міокарда. Збережена життєздатність свідчила загалом про кращі перспективи виживання і після операції АКШ, і на тлі медикаментозної терапії, але не була специфічним показником потенційної користі хірургічної реваскуляризації [7]. Очевидно, неоднозначність отриманих даних була зумовлена відносно невеликою кількістю серцево-судинних подій у порівнюваних групах і відсутністю єдиних підходів до визначення життєздатності серцевого м'яза. Незважаючи на отримані дані, оцінка життєздатності може розглядатися у сучасній клініці як засіб прогнозування результатів АКШ і можливості зворотного ремоделювання міокарда у пацієнтів з початково різко зниженою насосною функцією ЛШ.

АКШ чи стентування вінцевих артерій?

З позицій доказової медицини результати хірургічної реваскуляризації порівняно зі стентуванням вінцевих артерій у пацієнтів з ІКМП порівнювали у невеликій кількості рандомізованих досліджень, а також ретроспективних спостережень. У дослідженні AWESOME (n=1645) виживання пацієнтів з ІКМП через 3 роки після стентування та АКШ становило 80 і 79% відповідно [33]. У метааналізі 19 досліджень за участю 4766 пацієнтів з ФВ ЛШ <40% госпітальна та річна смертність не відрізнялися у групах пацієнтів, яким виконували АКШ і стентування [27]. Натомість, за даними аналізу 5-річного виживання у 6033 хворих з ІХС і багатосудинними ураженнями та високим ризиком ускладнень (цукровий діабет або ДЛШ), рівень смертності у групі стентування був у 2,3 раза вищий, ніж після проведення АКШ [8]. В іншому дослідженні не виявили значущої відмінності між виживанням пацієнтів з ІХС і ДЛШ (ФВ ЛШ <35% у 446 пацієнтів) після стентування і АКШ при 36-місячному спостереженні (72 на противагу 69% відповідно) [40]. У дослідженні HEART у пацієнтів з ІКМП і життєздатним міокардом виконували стентування (n=15) або АКШ (n=30). Через 4 роки у порівнюваних групах не виявили різниці щодо смертності від усіх причин, а також якості життя пацієнтів [12]. Загалом існуюча доказова база свідчить про те, що переваги АКШ порівняно зі стентуванням вінцевих артерій виявляються при тривалішому спостереженні у дослідженнях з більшою кількістю пацієнтів [8, 20, 21, 24, 34]. Водночас зберігається місце стентування як засобу покращення якості життя хворих з ІКМП з відповідними анатомічними показаннями.

Узгоджені рекомендації з реваскуляризації у пацієнтів з ІКМП

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2016 року наведені показання до коронаровентрикулографії (КВГ) у пацієнтів із СН [37]. Зокрема, КВГ рекомендована пацієнтам зі стенокардією, в яких не досягається ефект медикаментозної терапії, якщо за іншими параметрами можлива реваскуляризація міокарда. Крім того, показаннями для КВГ є симптомні шлуночкові аритмії або перенесений епізод зупинки серця з успішною реанімацією. КВГ має розглядатися також у пацієнтів із СН і помірною або високою передтестовою імовірністю ІХС та свідченнями наявності ішемії під час проведення неінвазивних стрес-тестів [37].

Загалом у пацієнтів зі стабільною ІХС рішення про виконання реваскуляризації базується на ангіографічних та клінічних критеріях, а метою реваскуляризації є покращення прогнозу виживання пацієнтів і/або якості їх життя [52]. Цілком очевидно, що обидва завдання актуальні для пацієнтів з ішемічною ДЛШ. Натомість у сучасній клініці нижнього порогу ФВ ЛШ при оцінюванні

доцільності реваскуляризації не існує [35]. Окрім того, покращення перебігу і прогнозу хвороби після виконання АКШ є найбільш відчутним саме у пацієнтів з ІКМП.

Під час вибору оптимального способу реваскуляризації необхідно зважати не лише на ступінь вираження атеросклерозу субепікардіальних коронарних артерій, а й на стан дистального русла та колатерального кровообігу [52]. Ще раз наголосимо, що ІКМП часто супроводжується багатосудинними ураженнями, а ФВ ЛШ знижується у міру збільшення сумарного ураження коронарного русла [1]. Згідно з європейськими рекомендаціями з реваскуляризації 2014 року [52] операція АКШ абсолютно показана пацієнтам зі стенозом стовбура лівої коронарної артерії або його еквівалентом (проксимальний стеноз лівої передньої низхідної та огинаючої артерій). Утім, щодо пацієнтів із супутньою СН зазначена рекомендація переважно базується на думці експертів. На підставі результатів дослідження STICH (у яке не включали пацієнтів зі стовбуровими ураженнями і стенокардією III-IV функціональних класів) АКШ також рекомендоване пацієнтам із СН і ФВ ЛШ ≤35%, ураженням лівої передньої низхідної артерії або багатосудинним ураженням, для зменшення смертності і госпіталізацій унаслідок серцево-судинних причин [37].

На сьогодні АКШ залишається методом вибору у пацієнтів з трисудинним ураженням або гемодинамічно значущим стенозом стовбура лівої коронарної артерії. ДЛШ є вагомим додатковим аргументом на користь виконання операції АКШ за наявності відповідних змін анатомії коронарного русла і клінічних симптомів, оскільки саме в категорії пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ отримано найбільш переконливі докази сприятливого впливу реваскуляризації на прогноз виживання [23, 53].

В американських настановах з АКШ (2011) також зазначено, що наявність і ступінь вираження ДЛШ є одним із клінічних факторів, які впливають на вибір оптимального методу реваскуляризації. На думку їх авторів, існуюча доказова база має певні обмеження, особливо у пацієнтів з вираженою ДЛШ, але дані щодо ефективності АКШ є переконливішими порівняно зі стентуванням. Важливе значення для вибору стратегії ведення хворих з ІКМП мають клінічні параметри, такі як анатомія вінцевих артерій, наявність супутнього цукрового діабету чи хронічної хвороби нирок, а також думка самого пацієнта; кінцеве рішення приймається спільно інтервенційним кардіологом і кардіохірургом [23].

Хоча ураження кількох вінцевих артерій, яке поєднується зі зниженням ФВ ЛШ, є визнаним показанням для реваскуляризації міокарда, виражене зниження ФВ ЛШ асоціюється з підвищенням ризику кардіохірургічного втручання. Саме в цій ситуації оцінка життєздатності міокарда може мати значення для остаточного рішення про доцільність АКШ, що переважно базується на ретроспективних даних і метааналізах.

У метааналіз результатів 24 нерандомізованих досліджень, проведених за період з 1992 по 1999 р., включили 3088 пацієнтів з ІКМП і ФВ ЛШ <40%, в яких застосовували різні методи оцінки життєздатності міокарда. Було продемонстровано здатність реваскуляризації покращувати прогноз виживання хворих. У пацієнтів з невисокою часткою життєздатного міокарда у групі АКШ смертність становила 3,2%, у групі медикаментозної терапії – 16% (p=0,0001); за відсутності життєздатності користі реваскуляризації не зареєстровано (7,7 на противагу 6,2% відповідно, відмінності незначущі) [3]. Утім, ретроспективний характер отриманих даних є певним обмеженням для їх урахування при відборі конкретних пацієнтів для реваскуляризації.

Відсутність переконливих доказів наявності рецидивуючої ішемії у поєднанні з невеликим об'ємом життєздатного міокарда вважається аргументом проти хірургічного лікування [10, 13]. Загалом критерії відбору пацієнтів для проведення реваскуляризації залежно від стану життєздатності серцевого м'яза до сьогодні чітко не визначені, що зумовлено недостатньою доказовою базою та відсутністю узгодженої методології дослідження.

Зазначимо також, що в пацієнтів з термінальною СН може розглядатися можливість трансплантації серця. Але дефіцит донорських органів, юридичні та економічні передумови до цього часу унеможливлюють зазначену операцію для більшості пацієнтів [5].

Критерії ефективності реваскуляризації

На відміну від рандомізованих досліджень, у яких ефект реваскуляризації оцінюють за «жорсткими» кінцевими точками, у клінічній практиці основними критеріями ефективності втручання є зміни насосної функції серця та якості життя, яка насамперед визначається клінічними симптомами. Дані більшості досліджень свідчать про позитивний вплив реваскуляризації на глобальну насосну функцію серця і локальну скоротливість у зоні

функціонуючих шунтів у пацієнтів з ФВ ЛШ <40-30% [4,31,47,51]. Наявність стенокардії напруги у пацієнтів до операції АКШ виявилася предиктором покращення ФВ ЛШ у післяопераційному періоді [19, 22]. Більший приріст ФВ ЛШ реєструвався після реваскуляризації міокарда у пацієнтів з гіршими вихідними показниками ФВ ЛШ [32]. У проведеному авторами оригінальному дослідженні (n=111) середня ФВ ЛШ через 6-12 міс після операції АКШ збільшилась з 35% (30-39%) до 42% (35-45%), у середньому – на 18,9% (5,3-32,4%) [2]. Причому в більшості випадків приріст ФВ ЛШ спостерігали не одразу, а з кінця першого місяця після операції, а діапазон динаміки ФВ ЛШ у післяопераційному періоді був дуже різноманітним. Очевидно, є потреба у вивченні предикторів сприятливої або негативної динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІКМП після операції АКШ, яка, у свою чергу, може істотно вплинути на перебіг і прогноз хвороби [25].

Іншим чутливим індикатором результату реваскуляризаційного втручання є зменшення клінічних симптомів і покращення асоційованої зі станом хворого якості життя. Цей аспект у пацієнтів з ІКМП може визначатися не лише ступенем вираження ДЛШ та функціональним класом СН за класифікацією NYHA, а й віком, статтю і супутніми хворобами. Правильний відбір пацієнтів для хірургічної реваскуляризації дає змогу очікувати покращення показників якості життя після втручання у переважної більшості пацієнтів [54], причому це покращення є більш відчутним, ніж на тлі лише медикаментозної терапії [29]. Стентування вінцевих артерій також має переваги щодо впливу на якість життя за переважною більшістю оцінюваних шкал, і ці переваги виявляються вже у найближчий час після втручання [44]. Натомість переваги АКШ стають очевидними не одразу, а через 6-12 міс після операції.

Висновки

Ішемічна кардіоміопатія характеризується поєднанням ДЛШ із множинним ураженням коронарних артерій і симптомами СН. Показник ФВ ЛШ є одним із найважливіших предикторів смертності пацієнтів з ІКМП. З позицій доказової медицини доведено можливість та доцільність виконання АКШ у пацієнтів з ІКМП як найефективнішого засобу корекції ФВ ЛШ, покращення перебігу хвороби і прогнозу виживання. Очевидно, стентування поступається хірургічній реваскуляризації за впливом на «жорсткі» кінцеві точки, але може застосовуватися як засіб покращення якості життя пацієнтів з ІКМП.

Література

1. Бокерия Л.А., Работников В.С., Бузиашвили Ю.И. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика, лечения). Изд-во НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН 2001; 126.
2. Іванюк Н.Б., Жарінов О.Й., Міхалєв К.О. та ін. Зміни фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією після аортокоронарного шунтування. УКЖ 2016 (прийнято до друку).
3. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. JACC. 2002; 39(7): 1151-1158.
4. Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A. et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 163-169.
5. Bennett L.E., Keck B.M., Daily O.P. et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International registry for organ transplantation. Clin. Transplant. 2000: 31-44.
6. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L. et al. STICH Trial investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011; 364: 1617-1625.
7. Bonow R.O., Castelvecchio S., Panza J.A. et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. JACC: Cardiovasc Imaging 2015; 8(10): 1-9.
8. Brener S.J., Lytle B.W., Casserly I.P. et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation. 2004; 109: 2290-2295.
9. Burch G.E., Giles T.D., Colcolough H.L. Ischemic cardiomyopathy. Am. Heart J.1970; 79: 291-292.
10. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation 2008; 117: 103-114.
11. Chon J. Critical review of heart failure: the role of ventricular remodeling in the therapeutic response. Clin. Cardiol. 1995; 18(4): 4-12.
12. Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N. et al. The Heart Failure Revascularization Trial (HEART). Eur J Heart Fail. 2011; 13(2): 227-233.
13. Cornel J.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. JACC1998; 31(5): 1002-1010.
14. Doshi D., Ben-Yehuda O., Bonafede M. et al. Underutilization of coronary artery disease testing among patients hospitalized with new-onset heart failure. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 450-458.
15. Elefteriades J.A., Tolls G., Levi E. et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. JACC1993; 22(5): 1411-1417.
16. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine 2000; 342(15): 1077-1084.
17. Ferrari R., La Canno G., Giubbini R. et al. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance. Cardiovasc. Drugs Ther. 1992; 6: 287-2937.
18. Filsoufi F., Jouan J., Chilkwe J. et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass graft surgery in patient with ejection fraction less than 20%. Arch. Cardiovasc. Dis. 2008; 101(9): 547-556.
19. Gimelli A., Neto J., Marcassa C. et al. Beneficial effects of coronary revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction with and without angina symptoms. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2002; 1: 9-15.
20. Gioia G., Matthai W., Gillin K. et al. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: outcome comparison of drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass grafting. Catheter Cardiovasc Interv. 2007; 70: 26-33.
21. Hannan E.L., Wu C., Walford G. et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med. 2008; 358: 331-341.
22. Haxhibeqiri-Karabdic I., Hasanovic A., Kabil E., Straus S. Improvement of ejection fraction after coronary artery bypass grafting surgery in patients with impaired left ventricular function. Med Arh. 2014; 68(5): 332-334.
23. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Journal of the American College of Cardiology 2011; 58(24): 1-90.

24. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Bravata D.M. et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. Lancet. 2009; 373: 1190-1197.
25. Kalogeropoulos A.P., Fonarow G.C., Georgiopoulou V. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. JAMA Cardiol. Published online July 06, 2016. doi:10.1001/jamacardio.2016.1356.
26. Keelan P.C., Johnston J.M., Koru-Sengul T. et al. Dynamic Registry Investigators: Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions ≤40%, 41-49%, and ≥50% having percutaneous coronary revascularization. Am J Cardiol 2003; 91: 1168-1172.
27. Kunadian V., Pugh A., Zaman A.G., Qui W. Percutaneous coronary intervention among patients with left ventricular systolic dysfunction: a review and meta-analysis of 19 clinical studies. Coron Artery Dis. 2012; 23(7): 469-479.
28. Lloyd-Jones D.M. The risk of congestive heart failure: sobering lessons from the Framingham heart study Current Cardiology Reports 2001; 3(3): 184-190.
29. Mark D.B., Knight J.D., Velazquez E.J. et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. Ann Intern Med 2014; 161(6): 392-399.
30. Marwick T.H., Zuchowski C., Lauer M.S. et al. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. J. Amer. Coll. Cardiol. 1999; (33): 750-758.
31. Mehrawal Z.S., Trehan N. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. Heart Surgery Forum. 2002; 5(1): 41-45.
32. Menicanti L., Castelvecchio S., Ranucci M. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 433-441.
33. Morrison D.A., Sethi G., Sacks J. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 266-273.
34. O'Keefe J.H. Jr., Allan J.J., McCallister B.D. et al. Angioplasty versus bypass surgery for multivessel coronary artery disease with left ventricular ejection fraction < or = 40%. Am J Cardiol. 1993; 71: 897-901.
35. O'Connor C.M., Velazquez E.J., Gardner L.H. et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). Am. J. Cardiol. 2002; 90: 101-107.
36. Oldham H.N., Kong I., Bartel A.G. et al. Risk factors in coronary artery bypass surgery. Arch. Surg. 1972; 86: 525.
37. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016; 37: 2129-2200.
38. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium Amer. Heart J. 1989; 117(1): 211-221.
39. Risum O., Nitter-Hauge S., Abdelnoor M. Mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery related to pre-operative left ventricular ejection fraction: a follow-up study. European Heart Journal 1996; 17: 874-879.
40. Sedlis S.P., Ramanathan K.B., Morrison D.A. et al. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcome with bypass (the AWESOME randomized trial and registry). Am J Cardiol 2004; 94: 118-120.
41. Shah P.J., Hare D.L., Raman J.S., et al. Survival after myocardial revascularization for ischemic cardiomyopathy: a prospective ten-year follow-up study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 1320-1327.
42. Sharma G.V., Deupree R.H., Khuri S.F. et al. Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study with an 8-year follow-up. Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study Group. Circulation 1991; 84(5): 260-267.
43. Soliman Hamad M.A., Tan M.E. et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. Ann. Thorac. Surg.2008; 85: 488-793.
44. Takiuti M.E., Hueb W., Hiscock S.B. et al. Quality of life after surgical myocardial revascularization, angioplasty or medical treatment. Arq Bras Cardiol 2007; 88(5): 475-481.
45. Taylor D.O., Edwards L.B., Aurora P. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 943-956.
46. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration Randomized Trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina. N Engl J Med 1984; 311: 1333-1339.
47. Todurov B., Shevchenko V., Zelenchuk O. et al. The immediate results of coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction of left ventricle. Polish Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011; 8: 24-25.
48. Topkara V.K., Cheema F.H., Kesavaramanujam S. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. Circulation 2005; 112: 344-350.
49. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011; 364: 1607-1616.
50. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine 2016; 374(16): 1511-20.
51. Versteegha M., Lamb H.J., Bax J.J. et al. MRI evaluation of left ventricular function in anterior LV aneurysm before and after surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 23(4): 609-13.
52. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg 2014; 46(4): 517-592.
53. Yusuf S., Zucker D., Passamani E. et al. effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. Lancet 1994; 344(8922): 563-570.
54. Zhang Z., Mahoney E.M., Stables R.H. et al. Disease-specific health status after stent-assisted percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery. One-year results from the Stent or Surgery Trial. Circulation 2003; 108(14): 1694-1700. ■

Ивабрадин в кардиологии: настоящее и будущее

И.Ю. Кацитадзе, Е.Ф. Самойленко,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
Александровская клиническая больница, г. Киев

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности в развитых странах [1], в том числе и в Украине [2]. Важным независимым фактором, влияющим на качество и длительность жизни у таких пациентов, является частота сердечных сокращений (ЧСС). Повышение ЧСС в покое оказывает влияние на множество параметров гемодинамики, таких как ишемический порог миокарда, уровень потребления кислорода миокардом, уровень коронарного кровотока и др.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов основной группой препаратов, рекомендуемых для контроля ЧСС, являются бета-адреноблокаторы (ББ) [1]. В то же время существуют ряд факторов, которые ограничивают применение ББ у пациентов с ССЗ (развитие гипотензии, блокад, бронхоспазма, прогрессирование острой левожелудочковой недостаточности – ОЛЖН).

Концептуально новым препаратом, принципиально отличающимся по механизму действия от ББ, является ивабрадин* – специфический ингибитор медленных If-каналов синусового узла. На протяжении последних лет ивабрадин занимает важное место в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

Ивабрадин и частота сердечных сокращений

Повышенная ЧСС отражает активацию симпатической нервной системы и уменьшения влияния парасимпатической активности, повышение нейрогуморальной активации. Таким образом, уменьшение ЧСС является важной терапевтической целью у пациентов с ССЗ. Существует несколько механизмов, связывающих повышенную ЧСС и ухудшение прогноза у пациентов с СН [3, 4], которые включают ишемию миокарда, возникновение нарушений ритма, развитие атеросклероза.

ЧСС является важной детерминантой уровня потребления кислорода миокардом, требуемого для осуществления митохондриального окисления для реализации цикла «возбуждение-сокращение» и изоволюмического сокращения [5]. Повышенная потребность в кислороде является результатом увеличения ЧСС и при невозможности ее реализовать может, в свою очередь, способствовать развитию миокардиальной ишемии [6].

Кроме того, повышение ЧСС уменьшает длительность диастолы левого желудочка (ЛЖ) и ухудшает как диастолическое наполнение ЛЖ, так и сердечный выброс. Повышенная ЧСС непосредственно или косвенно повышает риск развития как суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий, что было продемонстрировано в нескольких эпидемиологических исследованиях [7-12].

Ивабрадин – первое активное вещество, действующее непосредственно и селективно на медленные If-каналы синусового узла, снижая наклон петли диастолической деполяризации, что приводит к снижению ЧСС без влияния на миокардиальную сократимость и релаксацию, желудочковую реполяризацию или внутрижелудочковую проводимость [13-15], а это является важным отличием от ББ (в эквивалентных ЧСС-снижающих дозах ББ, в отличие от ивабрадина, могут ухудшать сократительную функцию ЛЖ) [16].

Следует отметить, что ЧСС-снижающее действие ивабрадина связано только с пролонгированием диастолы и времени диастолического наполнения, тогда как негативное инотропное действие ББ приводит к удлинению как систолы, так и диастолы, что свидетельствует о возможных преимуществах ивабрадина перед ББ относительно улучшения миокардиальной перфузии [17, 18].

Одним из свойств ББ, в отличие от ивабрадина, является их способность демаскировать или

* В Украине ивабрадин зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказ МЗ Украины № 432 от 15.07.2015). – Прим. ред.

акцентировать альфа-адренергическую вазоконстрикцию эпикардиальных коронарных артерий, что потенциально может приводить к снижению миокардиальной перфузии [19]. Этот эффект особенно выражен в артериях с атеросклеротическим поражением и может усиливать миокардиальную ишемию [20].

Клиническое применение ивабрадина: имплементированные подходы

Применение ивабрадина у пациентов с хронической ИБС

Безопасность и эффективность применения ивабрадина у пациентов с хронической ИБС (ХИБС) изучались в 5 исследованиях, в которых антиангинальные эффекты оценивались с помощью нагрузочных проб (табл. 1). В 3 из 5 исследований был использован тредмил (протокол по Брюсу), в остальных – нагрузочная проба с велоэргометром.

Результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по применению ивабрадина у пациентов с ХИБС были опубликованы в 2003 году. Данные исследования свидетельствуют о том, что применение в качестве монотерапии ивабрадина в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки превосходит плацебо относительно снижения ЧСС, частоты эпизодов стенокардии и использования нитратов короткого действия (НКД), а также способствует увеличению толерантности к физической нагрузке и длительности нагрузки до начала ишемии [21].

Антиишемические и антиангинальные эффекты ивабрадина (7,5 и 10 мг дважды в сутки) сравнивали с таковыми атенолола (100 мг/сут) в слепом двойном рандомизированном исследовании INITIATIVE. В этом исследовании монотерапия ивабрадином не уступала лечению атенололом в отношении увеличения общей продолжительности нагрузки, времени до начала симптомов и появления признаков стенокардии. У пациентов, получавших ивабрадин, было констатировано уменьшение частоты приступов стенокардии и приема НКД [22].

Через 3 мес лечения ивабрадин (7,5 или 10 мг 2 раза в сутки) не уступал амлодипину (10 мг/сут) относительно увеличения общей продолжительности нагрузки, а также времени до начала ишемии и стенокардии при проведении тредмил-теста. Оба препарата обеспечивали 60% снижение частоты приступов стенокардии и показателя использования НКД на 50-60%. По сравнению с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) ивабрадин обеспечивал снижение ЧСС как в состоянии покоя, так и на пике нагрузки [23].

В исследовании SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity – Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) сравнивали ивабрадин с плацебо у пациентов с ХИБС (n=19102) и ЧСС ≥70 уд/мин, без признаков СН. Критерием включения было наличие стенокардии напряжения ≥2 класса или подтвержденных ишемических событий в анамнезе. Ивабрадин продемонстрировал достоверное снижение ЧСС в отличие от плацебо, в то же время достоверной разницы между сердечно-сосудистой смертностью или развитием нефатального инфаркта миокарда (ИМ) не обнаружено (p=0,20) [24]. Эти данные свидетельствуют, что ивабрадин значительно улучшает класс стенокардии у пациентов с ХИБС, но не подтверждают гипотезу о том, что данный препарат улучшает прогноз у таких больных.

E. Scalidis и соавт. изучали влияние терапии ивабрадином на показатели скорости коронарного кровотока и фракционный резерв кровотока (ФРК). В исследование включили 21 пациента с ХИБС, которым была проведена коронарография до рандомизации и спустя неделю после приема ивабрадина в дозе 5 мг дважды в сутки. Результаты исследования показали значительное снижение ЧСС (p<0,001), а также увеличение ФРК (p<0,001) по сравнению с исходными показателями [25].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом моноцентровом исследовании C. Seiler и соавт. оценивали эффекты снижения ЧСС с помощью ивабрадина по сравнению с плацебо на функцию коронарного коллатерального кровотока у пациентов с ХИБС. 46 пациентов были рандомизированы в группы ивабрадина (n=23) и плацебо (n=23). Оценивали коллатеральный индекс кровотока (КИК) при проведении коронарографии во время одноминутной баллонной окклюзии коронарной артерии в начале исследования и через 6 мес терапии. Спустя 6 мес в группе плацебо отмечалось снижение КИК с 0,140±0,097 до 0,109±0,067 (p=0,12), в группе ивабрадина – достоверное увеличение КИК с 0,111±0,078 до 0,156±0,089 (p=0,0461) [26]. Результаты данного исследования свидетельствуют о позитивных эффектах ивабрадина на коронарный коллатеральный кровоток, что может быть обусловлено наличием коронарного артериогенного эффекта индуцированной брадикардии, вызванной применением ивабрадина.

Таким образом, согласно данным, полученным в ходе перечисленных исследований, ивабрадин

Таблица 1. Клинические исследования с применением ивабрадина у пациентов с ХИБС [24]

Название исследования и дизайн	Популяция	Исследуемый препарат	Доза и продолжительность	Результаты исследования
Ивабрадин против плацебо, Borer и соавт., 2003 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС, средний возраст 58 лет, 91% – мужчины	Ивабрадин 2,5 мг 2 р/сут (n=64), 5 мг 2 р/сут (n=59) и 10 мг 2 р/сут (n=66) против плацебо (n=68)	Ивабрадин 2,5 мг 2 р/сут, 5 мг 2 р/сут или 10 мг 2 р/сут в течение 2 нед	Первичные конечные точки (ивабрадин 2,5, 5 и 10 мг 2 р/сут и плацебо): изменения времени до 1 мм депрессии сегмента ST [32,0±74,3; 44,1±80,1; 46,2±78,2 и 9,0±63,6 с соответственно] и времени до развития лимитирующей стенокардии [22,5±55,4; 27,2±56,8; 40,8±69,3 и 12,7±51,3 с соответственно] во время ПДФН Вторичные конечные точки: изменения времени до начала стенокардии [37,6±57,7; 38,8±81,7; 69,4±74,8 и 24,7±64,2 с соответственно]; уменьшение ЧСС в состоянии покоя [p<0,5 для каждой дозы в каждой группе] и на пике нагрузки [p<0,05 для каждой группы] во время ПДФН; частота приступов стенокардии [отсутствуют статистически значимые различия]
ASSOCIATE 2009 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС (19,5% – стенокардия I класса, 68,6% – II класса, 11,9% – III класса), средний возраст 60 лет, 84% – мужчины, 94% – представители европеоидной расы, 20 стран	Ивабрадин (n=441) и плацебо (n=434), все пациенты получали атенолол 50 мг	Ивабрадин 5 мг дважды в сутки 2 мес, затем ивабрадин 7,5 мг дважды в сутки в течение 2 мес	Первичные конечные точки: увеличение общей продолжительности упражнений во время ПДФН, проведенных под действием лекарственных средств [на 24,3±65,3 и 7,7±63,8 с в группах ивабрадина и плацебо соответственно; p<0,001] Вторичные конечные точки: изменение времени до депрессии сегмента ST [45,7±93,0 и 15,4±86,6 с соответственно; p<0,001], до лимитирующей стенокардии [26,0±65,7 и 9,4±63,8 с, p<0,001], до начала стенокардии [49,1±83,3 и 22,7±79,1 с; p<0,001]; уменьшение ЧСС в покое [на 8,7±9,8 и 1,4±9,8 уд/мин] и на пике нагрузки [на 11,3±13,2 и 0,9±12,3 уд/мин]; уменьшение частоты приступов стенокардии [с 1,8±3,3 до 0,9±2,4 и с 1,6±2,4 до 0,9±2,1 – значительное уменьшение частоты приступов в обеих группах без достоверных различий между группами]
INITIATIVE 2005 (рандомизированное, двойное слепое)	ИБС (20,7% – стенокардия I класса, 70,5% – II класса, 8,8% – III класса), средний возраст 61 год, 85% – мужчины, 21 страна	Ивабрадин 7,5 мг (n=300) или 10 мг дважды в сутки (n=298) против атенолола (n=286)	Ивабрадин 5 мг дважды в сутки 4 нед, затем 7,5 мг или 10 мг дважды в сутки 12 нед против атенолола 50 мг 4 нед, затем 100 мг 12 нед	Первичные конечные точки: изменения общей продолжительности нагрузки при ПДФН [ивабрадин 7,5 мг 86,8±129,0 с; ивабрадин 10 мг 91,7±118,8 с; атенолол 78,8±133,4 с] Вторичные конечные точки: время до депрессии сегмента ST [98,0±153,7; 86,9±128,2 и 95,6±147,5 с соответственно] или лимитирующей стенокардии [91,8±131,1; 96,9±121,2 и 85,4±133,7 с]; уменьшение ЧСС в покое [на 14,3±11,9; 14,3±13,3 и 15,6±12,0 уд/мин] и на пике нагрузки [на 8,6±13,7; 10,3±14,1 и 14,0±14,4 уд/мин], уменьшение частоты приступов стенокардии [на 2,2±4,3; 2,3±4,2 и 2,7±12,3 атаки в неделю] Неблагоприятные события: брадикардия [2,2; 5,4 и 4,3% соответственно], головная боль [2,6; 4,8 и 1,6%] и досрочное исключение [2,3 и 0 пациентов]

Продолжение таблицы 1

Li и соавт., 2014 (рандомизированное, двойное слепое)	**ИБС (15,7% – стенокардия 0 класса, 47,6% – I класса, 36,7% – II класса), средний возраст 55 лет, 61% – мужчины, пациенты из Китая**	**Ивабрадин 5 мг или 7,5 мг дважды в сутки (n=166); атенолол 25 мг дважды в сутки (n=166)**	**Ивабрадин 5 мг 4 нед, затем такая же доза или увеличенная в течение 8 нед; атенолол 12,5 мг дважды в сутки 4 нед, затем такая же доза или увеличенная 8 нед**	**Первичные конечные точки: изменения общей длительности нагрузки при ПДФН [84,1±130,5 с в группе ивабрадина и 77,8±136,6 с в группе атенолола; p=0,0011] Вторичные конечные точки: изменение времени до депрессии сегмента ST [43,2±184,8 и 4,8±167,7 с соответственно; p=0,4128]; уменьшение частоты приступов стенокардии [отсутствие статистически значимых различий; p>0,05] Неблагоприятные события: брадикардия [7,2 и 7,2% соответственно; p=1,0], пневмония [5,4 и 0%; p=0,0035], нечеткое зрение [4,8 и 3,0%; p=0,5733] и учащенное сердцебиение [4,8 и 2,4%; p=0,3788]**
Ruzyllo и соавт., 2007 (рандомизированное, двойное слепое)	**ИБС (14,2% – стенокардия I класса, 67,3% – II класса, 18,4% – III класса), средний возраст 60 лет, 87% – мужчины, >99% – представители европеоидной расы, 10 стран**	**Ивабрадин 7,5 мг (n=381) и 10 мг дважды в сутки (n=376); амлодипин (n=398)**	**Ивабрадин 7,5 мг или 10 мг дважды в сутки против амлодипина 10 мг, 3 мес**	**Первичные конечные точки: изменения общей длительности нагрузки при ПДФН [ивабрадин 7,5 мг 27,6±91,7 с; ивабрадин 10 мг 21,7±94,5 с; амлодипин 31,2±92,0 с] Вторичные конечные точки: изменения времени до депрессии сегмента ST [44,9±98,6; 34,7±104,5 и 39,7±103,2 с соответственно], до начала стенокардии [64,7±104,9; 59,76±110,8 и 66,6±99,1 с]; уменьшение ЧСС в покое [на 11,2±12,5; 13,1±13,5 и 0,2±12,2 уд/мин] и на пике нагрузки [на 12,4±15,3; 15,1±14,4 и 0,2±12,8 уд/мин]; уменьшение частоты начальных приступов стенокардии [на 3,0±5,0; 3,2±6,3 и 3,0±6,0 атак в неделю] Неблагоприятные события: брадикардия [6,5;10,5 и 1,7% соответственно], периферические отеки [0,8; 1,3 и 7,9%]**
Примечание. ПДФН – проба с дозированной физической нагрузкой.				

в эквивалентных дозах безопасно и эффективно может применяться для улучшения симптомов стенокардии и показателей толерантности к физической нагрузке у больных с ХИБС.

Применение ивабрадина у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности существенно изменился подход к классификации больных с СН [33]. В отличие от предыдущей редакции рекомендаций выделена СН со сниженной фракцией выброса – ФВ (ФВ <40%), средней (mid-range) ФВ (40-49%) и сохраненной ФВ (>50%). Такие изменения обусловлены доминированием систолической (в первом случае) или диастолической (в третьем случае) дисфункции ЛЖ; что касается варианта СН со средней ФВ, его следует расценивать как «серую зону». Важно отметить, что данная категория больных является мало изученной, и необходимы длительные обширные клинические испытания по определению эффективности того или иного метода терапии.

Безопасность и клиническая эффективность применения ивабрадина в качестве комбинированной терапии с ББ у пациентов с хронической СН (ХСН) и сниженной ФВ по сравнению с плацебо были определены в рандомизированном клиническом исследовании BEAUTIFUL [34]. Средняя ЧСС в момент рандомизации составила 71,6±9,9 уд/мин, в результате чего ее снижение на фоне терапии ивабрадином было незначительным – на 6,0±0,2 уд/мин. Этим авторы исследования объясняют отсутствие преимущества терапии ивабрадином в отношении первичной конечной точки (общей сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу острого ИМ (ОИМ), остро возникшей СН или ухудшения ее течения)

в общей группе больных. Однако в подгруппе больных с исходной ЧСС ≥70 уд/мин терапия ивабрадином способствовала 24% снижению частоты наступления первичной конечной точки, относительный риск составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,58-1,00; p=0,05). Частота госпитализаций по поводу фатального или нефатального ИМ (вторичная точка) снизилась на 42% (p=0,021). Примечательно, что эти положительные эффекты были зафиксированы, несмотря на то что 84% пациентов в выделенной подгруппе получали ББ.

Прогноз-модифицирующий эффект добавления ивабрадина по сравнению с плацебо для лечения больных с ХСН с ФВ <45% и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин, имевших более выраженные, чем в исследовании BEAUTIFUL, симптомы ХСН (II-IV функциональный класс – ФК), был подтвержден в многоцентровом исследовании SHIFT (ХСН с ФВ ЛЖ <35%; 6505 пациентов) [35]. Снижение общей сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу ухудшения СН на 25% (p=0,0002) на фоне лечения ивабрадином в этом исследовании ассоциировалось с уменьшением ЧСС в среднем на 8 уд/мин. Важно, что 89% включенных пациентов получали максимально переносимые дозы ББ.

Результаты данных многоцентровых исследований позволили рекомендовать ивабрадин в качестве препарата для контроля ЧСС, снижающего риск повторных госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СН и ФВ ЛЖ ≤35%, синусовым ритмом >70 уд/мин при невозможности достичь целевой ЧСС с помощью ББ [33].

Новые подходы, исследуемые в клинике

Ивабрадин и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

Роль медикаментозно-индуцированной брадикардии у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ является противоречивой из-за спорного влияния ББ на диастолическую функцию миокарда и толерантность к физической нагрузке у таких больных [36]. Учитывая, что ивабрадин, уменьшая ЧСС, может пролонгировать время диастолического наполнения, его место в лечении СН с сохраненной ФВ выглядит очень перспективным. Недавнее исследование с участием 61 пациента с СН и сохраненной ФВ с использованием 5 мг ивабрадина дважды в сутки в сравнении с плацебо на протяжении 7 дней показало достоверное улучшение толерантности к физической нагрузке (4,2±1,8 против 5,7±1,9 метаболических эквивалентов; p=0,001) и пикового потребления кислорода (14,0±6,1 против 17,0±3,3 мл/мин/кг; p=0,001) с одновременным снижением соотношения E/E', индуцированного физической нагрузкой (3,1±2,7 против 1,3±2,0; p=0,004) [36].

Схожие результаты были получены в 2-месячном исследовании G. De Masi De Luca, в котором 111 пациентов (30% женщин, средний возраст 59±14 лет) с СН II-IV ФК по NYHA и ФВ >50%, получавших стандартную терапию, были рандомизированы в группу ивабрадина (5 мг дважды в сутки с титрацией до 7,5 мг дважды в сутки, n=53) и группу плацебо (n=58). В результате через 2 мес в группе ивабрадина отмечалось достоверное улучшение толерантности к физической нагрузке, показателей диастолической функции миокарда по данным эхокардиографии (IVRT, конечно-диастолического давления, соотношения E/E', все p<0,05), чего не наблюдалось в группе плацебо [37]. Таким образом, результаты данных исследований свидетельствуют о положительных эффектах ивабрадина на показатели толерантности к физической нагрузке, диастолические свойства миокарда и являются многообещающими, но в то же время требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении с большим количеством пациентов.

Применение ивабрадина у пациентов с острым инфарктом миокарда

Тахикардия является широко распространенным явлением у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) или ОИМ и вызвана активацией симпатической нервной системы вследствие развития болевого синдрома или осложнений в виде ОЛЖН. Она увеличивает дисбаланс между доставкой кислорода через инфаркт-зависимую артерию в зону поражения миокарда и потребностью кардиомиоцитов в кислороде, что является критически важным фактором в развитии некроза кардиомиоцитов [27]. Применение ЧСС-снижающих препаратов в данной ситуации является привлекательным, и эффективность использования ББ с этой целью подтверждена результатами ряда клинических исследований. Ингибируя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, ББ способствуют снижению потребления миокардом кислорода, в связи с чем оказывают выраженный антиишемический эффект [28-31]. Примечательно, что антиишемическая активность ББ соизмерима с активностью антагонистов кальция и нитратов. Однако в отличие от этих групп ББ не только улучшают качество, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов с ИБС.

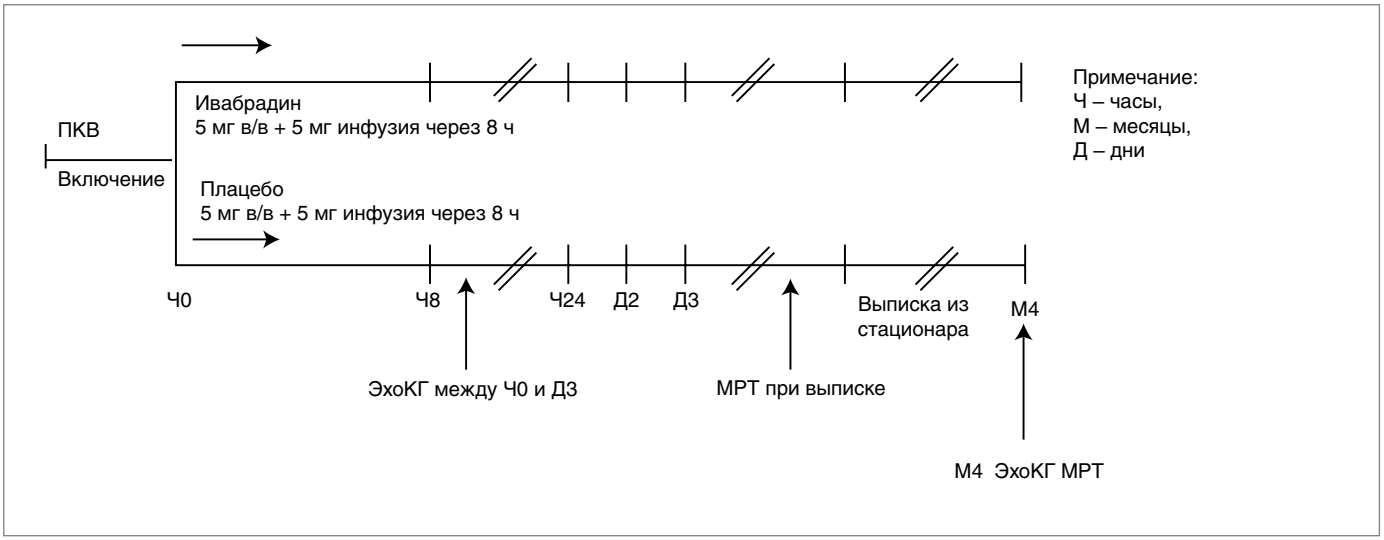


Рис. Дизайн исследования VIVIFY

В то же время, не обладая селективным действием на ЧСС, но имея сочетанные отрицательные хронотропные и инотропные эффекты с замедлением атриовентрикулярной проводимости, ББ вызывают ухудшение релаксации миокарда, увеличение сопротивления коронарных артерий и ограничение прироста коронарного кровотока при физической нагрузке за счет «демаскировки» альфа-адренергических эффектов. Отрицательный инотропный эффект ББ у больных ОИМ с систолической дисфункцией ЛЖ в ранние сроки лечения не позволяет использовать их в периоды декомпенсации СН. Что касается недигидропиридиновых БКК, то из-за выраженного и стойкого угнетения сократимости миокарда больным со сниженной ФВ ЛЖ они противопоказаны. Кроме того, за счет системного вазодилатирующего действия эти препараты могут вызывать артериальную гипотензию, что, особенно в ночное время, чревато снижением коронарной перфузии. Несмотря на то что применение селективного ЧСС-снижающего препарата без сопутствующих эффектов у пациентов с ОИМ является привлекательным и перспективным, большие многоцентровые исследования по этому направлению практически не проводились.

В пилотном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VIVIFY (Valuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation mYocardial infarction) оценивались эффекты внутривенного введения ивабрадина на ЧСС и показатели гемодинамики после перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) по поводу ОКС с элевацией сегмента ST [32].

В исследование включались пациенты в возрасте 40-80 лет с диагнозом ОКС с элевацией сегмента ST в предыдущие 9 ч, которым было проведено ПКВ в течение 6 ч от развития болевого синдрома, с синусовым ритмом (ЧСС >80 уд/мин) и систолическим артериальным давлением (АД) >90 мм рт. ст. К критериям исключения относились: атриовентрикулярные блокады II-III ст., фибрилляция или трепетание предсердий, ОЛЖН класса 4 по Killip, потребность в инотропных агентах, тяжелые нарушения функции печени и почек. Внутривенное применение ББ было запрещено, в то же время разрешалось назначение пероральных ББ. Дизайн исследования изображен на рисунке. 124 пациента были рандомизированы в группы ивабрадина (82 пациента) и плацебо (42 пациента). Лечение начиналось через 1 ч после окончания ПКВ. Внутривенный болюс ивабрадина или плацебо вводили на протяжении 30 с и повторно выполняли инфузию через 8 ч. Введение останавливали при достижении ЧСС 60 уд/мин. Основным оценочным критерием была ЧСС по данным 12-канальной электрокардиографии. Для оценки площади поражения миокарда, «серой зоны» и микроваскулярной обструкции проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

По результатам исследования, в группе ивабрадина наблюдалось достоверное снижение ЧСС начиная с 1-го часа после инфузии, наиболее выраженный эффект отличался через 4 ч после начала терапии ивабрадином (с 88,2±9,8 до 66,2±10,1 уд/мин), что обусловило достоверную разницу между группами (p<0,0001). В то же время показатели ЧСС в обеих группах выровнялись спустя 48 ч после инфузии препаратов и оставались одинаковыми до выписки.

По данным субанализа МРТ-исследования, показатели обеих групп как в начале, так и в конце исследования существенно не изменились, и достоверных различий между группами не наблюдалось.

Таким образом, использование внутривенной формы ивабрадина у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST является безопасным и эффективным методом быстрого контроля ЧСС, не оказывающего существенного влияния на АД и другие показатели гемодинамики. Для оценки влияния ивабрадина на размер зоны инфаркта, уровень микроциркуляции требуется проведение дополнительных исследований с включением большего количества пациентов.

Ивабрадин и острая декомпенсированная СН

У пациентов с острой декомпенсированной систолической СН (ОДСН) повышенная ЧСС может быть как компенсаторным механизмом, так и фактором, ухудшающим течение СН. Учитывая, что уровень смертности у пациентов с ОИМ зависит от достигнутого снижения ЧСС [38-40], уменьшение данного показателя у пациентов с ОДСН может считаться важной терапевтической целью. Использование ББ для контроля ЧСС у таких пациентов ограничено их потенциальными негативными эффектами, такими как отрицательное инотропное действие и потенцирование гипотензии. В отношении ивабрадина, не оказывающего негативного влияния на миокардиальную сократимость и сердечный выброс [41], имеется достаточное количество аргументов в пользу использования с целью селективного контроля ЧСС без характерных побочных эффектов у пациентов с ОДСН и синусовой тахикардией. Но, тем не менее, быстрое и устойчивое действие ивабрадина на ЧСС у пациентов с компенсаторной тахикардией может привести к ухудшению состояния и прогрессированию ОДСН.

В обсервационном открытом исследовании L. Sargento 10 пациентам, находящимся в отделении интенсивной кардиологии, с ОДСН (критерии исключения: кардиогенный шок, инотропная поддержка, ОКС) с ФВ ЛЖ <40% и систолическим АД >90 мм рт. ст., синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин ивабрадин назначали в стартовой дозе 5 мг дважды в сутки с последующей титрацией до 7,5 мг дважды в сутки через 72 ч (доза 2,5 мг дважды в сутки предлагалась пациентам старше 75 лет). Оценку витальных функций и показателей гемодинамики проводили при госпитализации, при включении в исследование (Д2), через 24 ч после начала лечения ивабрадином (Д3) и при выписке. Класс СН оценивали по NYHA, анализировали систолическое, диастолическое, среднее АД, ЧСС, а также измеряли уровень NT-proBNP [42].

По результатам исследования, средняя доза ивабрадина при выписке составила 9,5±2,8 мг дважды в сутки. Уже через 24 ч после начала применения ивабрадина (Д2-Д3) наблюдалось достоверное снижение ЧСС и систолического АД (табл. 2); такая тенденция

Таблица 2. Клинические, гемодинамические и лабораторные показатели пациентов

Показатель	Без ивабрадина		Добавлен ивабрадин		Без ивабрадина, p	Добавлен ивабрадин, p		Начало/окончание, p
	Д0	Д2	Д3	Д4	Д0-Д2	Д2-Д3	Д3-Д4	Д0-Д4
ЧСС, уд/мин	88,3±11,1	82,8±13,9	72,1±8,7	66,5±8,2	0,418	0,001	0,006	0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	112,6±21,1	113,2±17,4	105,6±13,6	113,7±14,3	0,076	0,008	0,012	0,018
Диастолическое АД, мм рт. ст.	64,7±6,7	62,3±8,3	61,6±13,8	58,8±9,1	0,254	0,775	0,237	0,529
Среднее АД, мм рт. ст.	86,9±12,7	87,2±10,6	84,0±9,3	85,7±6,9	0,852	0,152	0,430	0,592
NT-proBNP, пг/мл	7,45±7,74	4,69±5,49	–	4,64±3,73	0,310	–	–	0,050
Класс по NYHA	3,5±0,5	–	–	2,1±0,4				0,001

Таблица 3. Изменения средней ЧСС во время инфузии добутамина

	Группа контроля (средняя ЧСС, уд/мин)	Группа ивабрадина (средняя ЧСС, уд/мин)	P
Исходный показатель	**81,9±11,7**	**82,1±17,3**	**0,958**
Добутамин 5 мкг/кг/мин	**90,3±16,6#**	**82,4±15,7**	**0,069**
Добутамин 10 мкг/кг/мин	**97,7±14,8#***	**85,1±14,9**	**0,002**
Добутамин 15 мкг/кг/мин	**101,7±16,9##****	**83,5±12,4**	**0,001**

#0,001; ##0,0001 – в сравнении с исходным показателем; *0,006; **0,0001 – в сравнении с добутамином 5 мкг/кг/мин.

отмечалась и до выписки из стационара. Динамика NT-proBNP с момента госпитализации до выписки достоверно улучшилась, но следует заметить, что существенной разницы между показателями на второй и четвертый дни не зарегистрировано.

Данное пилотное исследование продемонстрировало безопасное и эффективное ЧСС-снижающее влияние ивабрадина у пациентов с ОДСН и синусовым ритмом, что ассоциировалось с уменьшением класса СН по NYHA и уровня NT-proBNP.

В одноцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивались безопасность и эффективность ивабрадина у пациентов с ОДСН (III-IV ФК по NYHA, ФВ ≤35%, ЧСС >70 уд/мин, синусовым ритмом), которые требовали инотропной поддержки [43]. 58 больных были рандомизированы в 2 группы: ивабрадина (n=29) и плацебо (n=29). Пациенты обеих групп не принимали ББ, исключались больные с кардиогенным шоком. Контроль ЧСС проводили с помощью холтеровского мониторинга за 6 ч до начала инфузии добутамина и на протяжении 18 ч инфузии. Добутамин был назначен в дозах 5 мкг/кг/мин, 10 мкг/кг/мин и 15 мкг/кг/мин, увеличение скорости инфузии проводилось в 6 шагов.

Исходные показатели ЧСС были одинаковыми в обеих группах; в группе контроля ЧСС увеличивалась пропорционально повышению дозы добутамина, в то же время в группе ивабрадина достоверная динамика ЧСС отсутствовала (табл. 3.)

Учитывая отрицательные эффекты добутамина на миокард (увеличение сократимости, потребности в кислороде и др.), результаты данного исследования продемонстрировали возможности эффективного применения ивабрадина как ЧСС-сдерживающего фактора при инотропной поддержке у пациентов с ОДСН.

Заключение

С момента открытия If-каналов синусового узла в 1980-х годах профессором Дарио Ди Франческо и выходом препарата ивабрадин на рынок в 2005 году как определение СН, так и концепция лечения данного состояния существенно изменились. Тем не менее значимость ЧСС как прогноз-модифицирующего фактора по-прежнему остается высокой. На сегодня проведены десятки исследований относительно безопасности и эффективности препарата у пациентов с различными ССЗ, что отражено в европейских и национальных практических рекомендациях. Место ивабрадина как препарата для контроля ЧСС при невозможности достичь целевого уровня с помощью ББ как в монотерапии, так и в комбинации с ББ при хронических формах ИБС и СН неоспоримо. В то же время существует ряд состояний, при которых его практическое применение ограничено существующей доказательной базой (ОДСН, кардиогенный шок, фибрилляция предсердий). Улучшая толерантность к физической нагрузке, ивабрадин способствует повышению качества жизни, что является непременным условием полноценного образа жизни, а это, в свою очередь, уменьшает экономическую нагрузку как на пациента в частности, так и на систему здравоохранения в целом. Важным фактором в лечении любого заболевания является сотрудничество пациента и врача, что особенно важно для больных с ССЗ, которым приходится принимать несколько препаратов одновременно максимально длительно, и с течением времени приверженность пациентов к лечению снижается, что приводит к прогрессированию состояния и повторным госпитализациям. Исходя из этого, перспективным направлением может быть производство комбинированных форм ББ и ивабрадина, что требует более глубокого анализа и дополнительных исследований.

Список литературы находится в редакции. ■

Кораксан®

Івабрадин

10-15 мг на добу в 2 прийоми

Зменшує ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з СН[1,2]

СКЛАД*. Кораксан® 5 мг: 1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду. Кораксан® 7,5 мг: 1 таблетка містить 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. В якості допоміжної речовини містить лактозу. **Лікарська форма*.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група*.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01EB17. **Фармакологічні властивості*.** Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування If-потоку, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин дозозалежно знижує ЧСС. **Показання.** *Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.* Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та ЧСС ≥70 уд./хв. Препарат слід призначати: пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β-адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. *Лікування ХСН.* Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення СН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд/хв. **Протипоказання*.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд./хв. до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ < 90/50 мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. AV-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом. Вагітність, період годування грудлю та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.** *Протипоказані комбінації:* сильні інгібітори CYP3A4, верапаміл та дилтіазем. *Нерекомендовані комбінації:* препарати, що подовжують інтервал QT, інгібітори CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік. *Комбінації, які потребують застережень при застосуванні:* салуретики (тіазидні та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, стимулятори CYP3A4. **Особливості застосування*.** Особливі застереження. Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. Перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. Аритмії: івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН та порушеннями внутрішньошлуночкової провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом. AV-блокада 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 припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають. Комбінація з блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем): протипоказано. Пацієнти з ХСН IV класу за NYHA: застосовувати з обережністю. Інсульт: не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту. Візуальна функція: пацієнтам з пігментним ретинітом слід призначати івабрадин з обережністю. Запобіжні заходи при застосуванні. Артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю. Фібриляція передсердь - кардіоаритмії: проводити DC-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: слід контролювати АТ. Допоміжні речовини: до складу препарату входить лактоза. **Застосування у період вагітності або годування грудлю*.** Протипоказано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*.** Необхідно брати до уваги можливе тимчасове виникнення зорових феноменів. **Спосіб застосування та дози*.** *Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.* У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Якщо у пацієнтів після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. У разі відсутності поліпшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити. *Лікування хронічної серцевої недостатності.* Рекомендована початкова доза івабрадину у пацієнтів віком до 75 років становить 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв. у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією. Для обох показань, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв. у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно поступово знизити дозу івабрадину до наступної меншої (та застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дозиі. **Передозування*.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Побічні реакції*.** *Дуже часто:* зорові феномени (фосфени). *Часто:* головний біль, розмитий зір, запаморочення, брадикардія, AV-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольований кров'яний тиск, ФП. *Нечасто:* еозинофілія, гіперурикемія, непритомність, диплопія, порушення зору, вертиго, підсилене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіоедема, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. *Рідко:* еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. *Дуже рідко:* AV-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Упаковка*.** По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник*.** ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція.

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

Представництво Лс Лабораторуар Серв'є в Україні: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com

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 inl uences the el ect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

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

SERVIER

2015 год в кардиологии: сердечная недостаточность

Michel Komajda, *отделение кардиологии госпиталя Питье-Сальпетриер, Университет Пьера и Мари Кюри, Париж, Франция*
Frank Ruschitzka, *отделение кардиологии, Университетский центр сердца, Университет Цюриха, Швейцария*

В течение прошлого года были представлены и опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению новых возможностей терапии сердечной недостаточности (СН), как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса (ФВ). Большинство из них оказались нейтральными и не продемонстрировали влияния препаратов или методов терапии на исходы. Тем не менее они предоставили новую важную информацию для продолжения оптимизации помощи пациентам с СН.

Адаптивная сервовентиляция при СН с центральным апноэ во сне: польза или вред?

Расстройства дыхания во сне широко распространены среди пациентов с СН и сниженной ФВ. Известны два типа нарушений: обструктивное и центральное апноэ во сне. Распространенность центрального апноэ, которое может проявляться как нарушение дыхания по типу Чейна-Стокса, возрастает по мере увеличения тяжести СН. Данное состояние ассоциируется с неблагоприятными исходами. Целью исследования SERVE-HF было изучить эффекты адаптивной сервовентиляции (АСВ) у больных СН от средней тяжести до тяжелой с ФВ <45% и центральным типом апноэ во сне [1]. АСВ – аппаратный метод лечения центрального апноэ, при котором величина положительного давления в дыхательных путях на вдохе и выдохе динамично изменяется, подстраиваясь под каждый дыхательный цикл. В исследование включили 1325 пациентов, которых рандомизировали к АСВ (n=666) или в группу контроля (n=659). Пациенты относились к III функциональному классу СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и получали оптимальную терапию в соответствии с современными рекомендациями. Частота наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от любой причины, сердечно-сосудистое вмешательство по жизненным показаниям или внеплановая госпитализация по поводу СН) не различалась достоверно между группами: относительный риск (ОР) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97-1,31; p=0,10. Неожиданным было достоверное увеличение общей смертности (ОР 1,28; 95% ДИ 1,06-1,55; p=0,01) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09-1,65; p=0,006) в группе АСВ. Результаты SERVE-HF контрастируют с доказательствами улучшения функции левого желудочка, качества жизни и снижения смертности, полученными в более ранних меньших исследованиях.

Одно из возможных объяснений повышения сердечно-сосудистой смертности заключается в том, что центральное апноэ во сне может быть компенсаторным механизмом, поэтому подавление этого адаптивного респираторного явления путем АСВ потенциально вредно. Cowie и соавт. предложили другое объяснение, согласно которому положительное давление в дыхательных путях может нарушать функцию сердца, особенно у пациентов с низким давлением заклинивания в легочных капиллярах. Для определения потенциального механизма вредного воздействия данного метода терапии необходимо будет уточнить сроки смерти и отношение времени наступления фатальных событий к применению АСВ.

Один важный вывод из негативных результатов SERVE-HF – это то, что данную процедуру больше не следует рекомендовать пациентам с СН, сниженной ФВ и центральным апноэ во сне и прекратить применять ее у тех больных, которым она уже назначена. Необходимо заметить, что это не относится к случаям обструктивного апноэ во сне.

Остается открытым вопрос о пользе или вреде других способов терапии нарушений дыхания по типу Чейна-Стокса, таких как стимуляция диафрагмального нерва, до тех пор, пока не будут

получены результаты продолжающегося исследования, в котором изучается данный метод.

Сахароснижающие препараты и риск развития СН: новые убедительные результаты

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP4) использовались на протяжении нескольких лет для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования SAVOR-TIMI 53, которые посеяли сомнения в безопасности данного класса препаратов в связи со случаями развития СН [2]. Это крупное исследование, в котором участвовали пациенты с СД и перенесенными сердечно-сосудистыми событиями или высоким сердечно-сосудистым риском, показало, что в целом кардиоваскулярная безопасность саксаглиптина не вызывает нареканий, кроме 27% увеличения риска госпитализаций по поводу ухудшения течения СН. Этому результату не было правдоподобного биологического объяснения. Тем не менее возникли опасения в отношении потенциального вреда, тем более что в еще одном исследовании – EXAMINE с участием больных СД, у которых развивался острый коронарный синдром, – была показана недостоверная тенденция к увеличению риска развития СН на фоне терапии другим ингибитором DPP4 – алоглиптином (табл. 1) [3].

Чтобы разрешить это противоречие, мы с нетерпением ожидали опубликования результатов еще одного мега-исследования TECOS с участием 14 671 пациента [4]. Включенные участники в возрасте 50 лет и старше имели СД 2 типа, установленный диагноз сердечно-сосудистого заболевания и исходный HbA_{1C} 6,5-8%. Их рандомизировали к приему ингибитора DPP4 ситаглиптина или к контрольной терапии.

Через 3 года наблюдения не обнаружилось различий в частоте наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация в связи с нестабильной стенокардией): ОР 0,98; 95% ДИ 0,88-1,09; p<0,001 для анализа нон-инфериорности. Важно, что частота развития СН была одинаковой в обеих ветвях исследования: ОР 1,00 (95% ДИ 0,83-1,20; p=0,98). Объяснения различий между эффектами ситаглиптина и саксаглиптина в отношении развития СН остаются сомнительными. Различия в популяциях двух исследований вряд ли имели значение, так как клинические профили пациентов были весьма схожими. Потенциальным объяснением может быть неодинаковое сродство двух ингибиторов к различным субстратам DPP4. Наконец, нельзя исключить роль случайности в этом крупном исследовании.

Каким бы ни было объяснение, результаты этого большого исследования у пациентов с СД 2 типа исключают наличие у ингибиторов DPP4 классового эффекта повышения риска СН и убеждают в безопасности ситаглиптина у пациентов с уже существующей СН или высоким риском ее развития.

В плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME тестировались две дозы ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа – эмпаглифлозина у 7020 пациентов с СД 2 типа категории высокого сердечно-сосудистого риска [5]. По прошествии периода наблюдения с медианой 3,1 года первичный исход, в котором учитывали смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, наступал достоверно реже на 14% у пациентов, которые получали терапию эмпаглифлозином. Интересно, что две вторичные конечные точки – госпитализация в связи с СН и комбинация госпитализации в связи с СН или смерти от сердечно-сосудистых причин – также регистрировались достоверно реже: на 35% (p=0,002) и 34% (p<0,01) соответственно. Это свидетельствует о том, что новый противодиабетический препарат дополнительно к стандартной терапии не только безопасен, но и предотвращает госпитализации по поводу СН у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 1. События, связанные с СН, в недавно опубликованных исследованиях сахароснижающих препаратов

Исследование	Препарат	Количество пациентов	Длительность наблюдения, лет	Госпитализации по поводу СН (ОР)	p
SAVOR	Саксаглиптин	16 492	2,1	1,27 (95% ДИ 1,07-1,51)	0,007
EXAMINE	Алоглиптин	5380	1,5	1,07 (95% ДИ 0,79-1,46)	0,66
TECOS	Ситаглиптин	14 671	3,0	1,00 (95% ДИ 0,83-1,20)	0,98
EMPA-REG	Эмпаглифлозин	7020	3,1	0,65 (95% ДИ 0,50-0,85)	0,002

Лечение больных СН с сохраненной ФВ остается клинической дилеммой

Медикаментозная терапия СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) по-прежнему является сложной проблемой, и ни один из препаратов не продемонстрировал отчетливого положительного влияния на заболеваемость и смертность в этой популяции пациентов (рис. 1). В исследовании SUPPORT проверялась гипотеза о том, влияет ли дополнительная терапия блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) олмесартаном на смертность и заболеваемость гипертензивных пациентов с хронической СН, которые уже принимают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокатор или оба этих препарата. В это проспективное рандомизированное открытое исследование включили 1147 пациентов [6]. Средняя ФВ составляла 54%. За период наблюдения с медианой 4,4 года не было зафиксировано статистически достоверных различий между двумя группами по частоте наступления комбинированного первичного исхода, который включал смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию в связи с ухудшением течения СН (ОР 1,18; 95% ДИ 0,96-1,46; p=0,11). В то же время в экспериментальной группе достоверно чаще регистрировались случаи нарушения функции почек. Анализ в подгруппах показал, что назначение олмесартана тем пациентам, которые принимали комбинированную терапию ИАПФ и бета-блокатором, ассоциировалось с достоверным повышением частоты наступления первичной конечной точки (ОР 1,47; 95% ДИ 1,11-1,95; p=0,006), а также общей смертности и почечной дисфункции. Эти результаты позволили прийти к выводу, что комбинированная терапия ИАПФ, БРА и бета-блокаторами не рекомендуется у пациентов с СНсФВ в связи с повышением сердечно-сосудистого риска и риска развития почечной дисфункции.

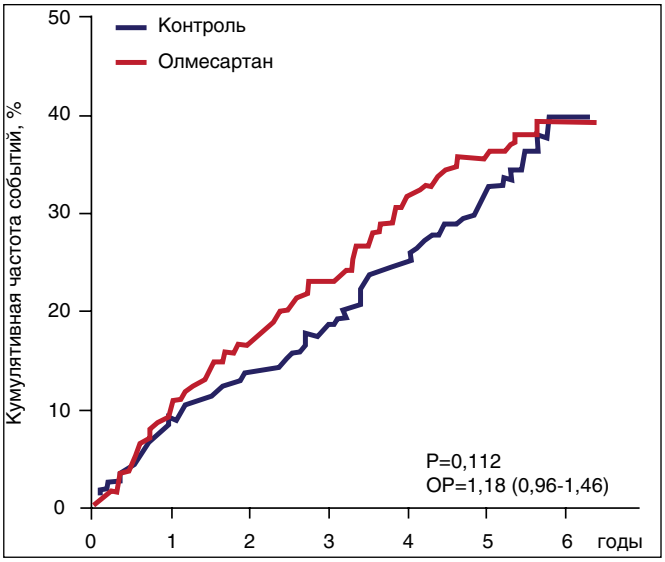


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для композитной первичной конечной точки (смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализация в связи с ухудшением течения СН) в общей популяции исследования SUPPORT [6]

В 2013 г. исследование RELAX с участием 216 пожилых пациентов с СНсФВ показало отсутствие влияния ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа силденафила на максимально переносимую нагрузку, расстояние 6-минутной ходьбы, клинический статус, качество жизни, ремоделирование левого желудочка и диастолическую функцию за 24 недели наблюдения [7]. Эти данные не согласовались с результатами предшествующего одноцентрового исследования, в котором было показано положительное влияние препарата на инвазивно измеряемые параметры гемодинамики, эхокардиографические критерии и качество жизни у пациентов с легочной гипертензией, связанной с СНсФВ [8].

Результаты еще одного моноцентрового исследования, которые были недавно опубликованы в Европейском журнале сердца, подвергают сомнению целесообразность применения силденафила у пациентов с СНсФВ и легочной гипертензией [9]. 52 пациента с СНсФВ и преимущественно изолированной посткапиллярной легочной гипертензией были рандомизированы в группы силденафила и плацебо. Через 24 недели силденафил не снижал давление в легочной артерии и не улучшал другие инвазивно измеряемые параметры гемодинамики, а также клинический статус, что согласуется с результатами вышеупомянутого исследования RELAX и указывает на отсутствие преимуществ этого препарата в лечении пациентов с СНсФВ и ассоциированной легочной гипертензией.

По современным представлениям о патогенезе СНсФВ, вследствие нарушенной биодоступности оксида азота снижается содержание циклического гуанилатмонофосфата (цГМФ) в миоцитах. Одно из возможных объяснений неэффективности силденафила заключается в том, что проблема состоит в большей степени в недостаточной продукции цГМФ, чем в его усиленной деградации, подавляемой ингибиторами ФДЭ-5, такими как силденафил. Поэтому интересно будет узнать результаты

исследований, в которых в настоящее время изучается растворимый стимулятор гуанилатциклазы – риоцигуат. Вместе с тем результаты исследования SOCRATES-REDUCED ставят под сомнение концепцию модуляции гуанилатциклазы и возвращают нас к проблеме относительного дефицита цГМФ [10]. В этом дозопоисковом исследовании II фазы у больных СН со сниженной ФВ и ухудшением течения хронической СН (ХСН) оральный стимулятор гуанилатциклазы верицигуат не влиял на конечную точку – снижение уровня N-терминального предшественника натрийуретического пептида В типа (NT-proBNP) через 12 недель при оценке результатов терапии всеми исследуемыми дозами, несмотря на хорошую переносимость. Дополнительный анализ подтвердил эффективность и безопасность в подгруппе 10 мг, но для оценки потенциальной роли этого класса препаратов у пациентов с ухудшением течения ХСН необходимы дальнейшие исследования.

Существующая парадигма, согласно которой повышение биодоступности оксида азота может обеспечить положительный клинический эффект, вызывает вопросы после недавней публикации результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NEAT-HFpEF (влияние нитратов на активность и переносимость нагрузок при СНсФВ) [11]. Исследование спонсировалось Национальным институтом сердца, легких и крови (США) и включало 110 больных с СНсФВ, которых случайным образом распределяли в группы 6-недельного приема изосорбида мононитрата в режиме эскалации дозы (с 30 до 60 и 120 мг один раз в сутки) или плацебо. Затем осуществляли перекрестную смену назначений в группах и продолжали лечение еще 6 недель. Интригующим результатом стало то, что на фоне терапии нитратом во всем диапазоне доз уровень активности пациентов был ниже, качество жизни не улучшалось, субмаксимальная переносимость нагрузки не увеличивалась по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что на результат не влияли поправки на другие факторы, такие как возраст и пол больных, этиология СН, уровни натрийуретического пептида или артериального давления. Интересно предположить, могут ли другие донаторы NO (продемонстрировавшие способность повышать биодоступность оксида азота во время нагрузки) показать лучшие результаты в условиях исследования. Этот неожиданный и даже парадоксальный результат NEAT-HFpEF в очередной раз дает понять, насколько отличаются патофизиологические механизмы СНсФВ и СН со сниженной ФВ. В то время как нитраты длительного действия уменьшают симптоматику СН с низкой ФВ, результаты NEAT-HFpEF указывают на то, что потенциальные гемодинамические преимущества нитратов, скорее всего, не играют роли в условиях повышенной жесткости желудочков и сосудов, автономной дисфункции, хронотропной недостаточности и нарушенной чувствительности барорефлексов, которые часто наблюдаются при СНсФВ.

Ангионевротический отек и ИАПФ

Ангионевротический отек – редкий, но потенциально опасный побочный эффект ИАПФ, для которого не существует специфического лечения. Он связан с ингибированием деградации брадикинина, что приводит к повышению активности этого пептида. В исследовании II фазы сравнивались эффекты подкожных инъекций селективного антагониста брадикининовых рецепторов В2 икатибанта и внутривенной терапии преднизолоном в сочетании с антигистаминным препаратом клемастином у 27 пациентов с ИАПФ-индуцированным ангионевротическим отеком верхних дыхательных путей [12]. После введения икатибанта наблюдалось полное разрешение симптомов в течение 8 ч по сравнению с 27 ч в результате применения стандартной терапии. Эти результаты свидетельствуют в пользу более высокой эффективности антагониста брадикининовых рецепторов при ИАПФ-индуцированном ангионевротическом отеке.

Алкоголь и риск развития СН

Злоупотребление алкоголем ассоциируется с кардиальной дисфункцией и возможным развитием алкогольной кардиомиопатии (рис. 2). Однако сведения о связи умеренного потребления алкоголя с развитием СН противоречивы. В исследовании ARIC (риск развития атеросклероза в общинах) регистрировались самооценки потребления алкоголя 14 629 участниками, большинство из которых исходно не имели СН. В ходе наблюдения, которое длилось в среднем 24 года, эпизоды СН возникали у 1271 мужчины и 1237 женщин. У мужчин, которые выпивали до 7 дринков в неделю (один дринк соответствует 14 г алкоголя), риск развития СН был ниже, чем у трезвенников (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,94; p=0,006). Этот защитный эффект был

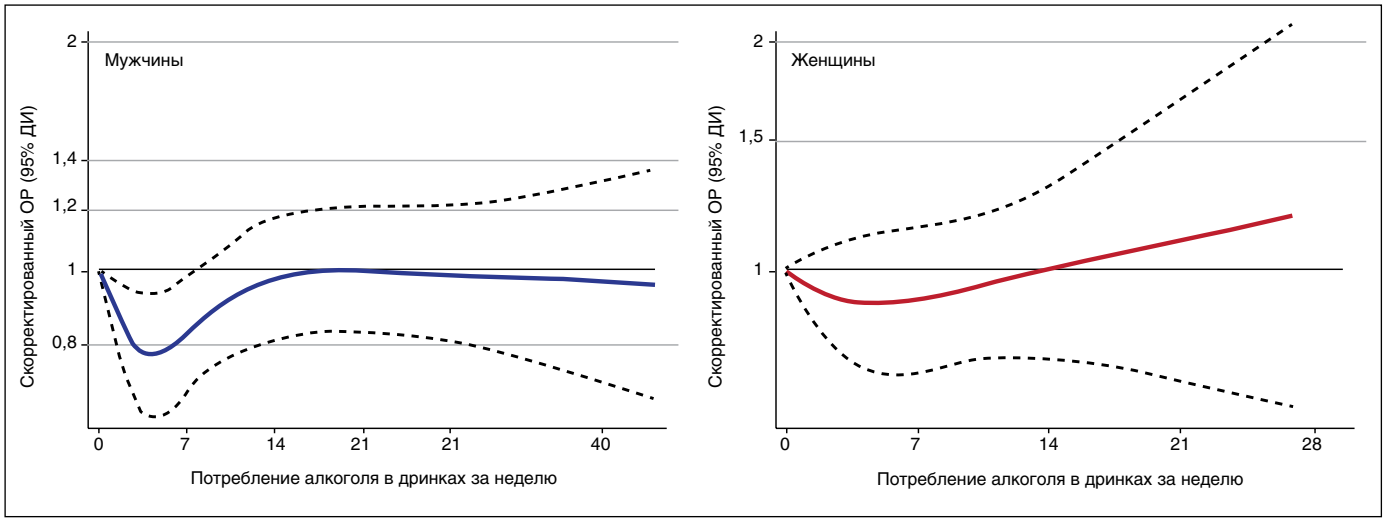


Рис. 2. Относительный риск развития эпизода СН как функция от исходного уровня употребления алкоголя у мужчин и женщин. 95% ДИ показан пунктирными линиями. Модели скорректированы по возрасту, наличию диабета, гипертензии, ишемической болезни сердца, индексу массы тела, уровню общего холестерина, физической активности, уровню образования участников, статусу курения и случаям инфаркта миокарда [13]

менее отчетливым у женщин (ОР 0,84; 95% ДИ 0,71-1,00; p=0,05). В категории лиц, склонных к тяжелому потреблению, риск развития СН не отличался от такового у непьющих участников, как среди женщин, так и среди мужчин. Эти результаты позволяют предположить, что умеренное употребление алкоголя ассоциируется с уменьшением риска развития СН.

Генная терапия ХСН: разочарование

Регенерация сердца путем переноса генов в миокард – инновационный подход к лечению СН. Аномальная циркуляция кальция в кардиомиоцитах – знаковое явление при СН от средней тяжести до тяжелой, и ключевым элементом этой дисфункции является недостаточная экспрессия и активность Ca^{2+}АТФазы типа 2а (SERCA2a). Эта молекула перекачивает кальций из цитозоля во внутриклеточные хранилища, такие как саркоплазматический ретикулум. Доклинические исследования показали, что повышенная экспрессия SERCA2a в кардиомиоцитах нормализует обмен кальция и что перенос гена, кодирующего SERCA2a, на крупных животных моделях может вызывать обратное развитие кардиальной дисфункции. В исследование CUPID 2 включили 250 пациентов с тяжелой СН, которым внутрикоронарно вводили трансген (123) или плацебо (127) [14]. Первичной конечной точкой служило время до повторной госпитализации, связанной с СН, и амбулаторное ухудшение течения СН с терминальными событиями, включая смерть от любой причины или трансплантацию. В результате не было отмечено различий между активной ветвью исследования и плацебо по первичной конечной точке (ОР 0,93; 95% ДИ 0,53-1,65; p=0,81), а также ни по одной из вторичных конечных точек. Проблемы с безопасностью терапии в ходе исследования не возникали. Эти разочаровывающие результаты пока что не получили удовлетворительного объяснения и противоречат данным предыдущего меньшего исследования (CUPID), в котором интракоронарные инъекции трансгена SERCA2a ассоциировались с дозозависимым положительным влиянием на функцию желудочков, самочувствие пациентов и биомаркеры спустя 6 и 12 мес, а через 3 года исходы улучшились у пациентов, получавших высокую дозу. Вероятно, неудача связана с дозой трансгена, методикой инъекций, длительностью эффекта, выбором типа вектора (в данном случае – аденовирус) и промоутера (цитомегаловирус), а также мишени. Остается надеяться, что эти негативные результаты не заморозят исследования в данном направлении, и что различные подходы, включая более кардиоспецифические промоутеры, векторы и методики инъекций, будут опробованы для лучшей оценки потенциальной роли генного переноса в кардиальной регенерации.

Лечение кардиомиопатии Чагаса бензнидазолом

Болезнь Чагаса – паразитарное заболевание, распространенное в Латинской Америке и вызывающее

самую частую в этом регионе форму неишемической кардиомиопатии. Кардиомиопатия Чагаса развивается у 25% пациентов, инфицированных Trypanosoma cruzi, через 20-30 лет после перенесенной острой инфекции. Роль трипаноцидной терапии на стадии кардиомиопатии Чагаса не доказана. В плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (изучение бензнидазола для прерывания течения трипаносомиаза) изучались эффекты орального бензнидазола (трипаноцидный препарат) у 2854 пациентов с подтвержденной кардиомиопатией Чагаса [15]. Препарат назначался курсом 40-80 дней, после чего пациентов наблюдали в среднем 5,4 года. Первичный исход включал время до смерти, реанимацию при желудочковой тахикардии, имплантацию искусственного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора, трансплантацию сердца, развитие СН, инсульта или другие тромбоэмболические события. Хотя трипаноцидная терапия бензнидазолом приводила к достоверной элиминации паразита, что подтверждалось методом полимеразной цепной реакции, не было получено статистически достоверного эффекта в отношении первичного исхода (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81-1,07; p=0,31). Возможные объяснения негативных результатов предполагают генетическую вариабельность T. cruzi, недостаточно длительный период наблюдения и позднее начало терапии на стадии развитой патологии сердца.

European Heart Journal (2016) 37, 437-441.

Перевел с англ. ***Дмитрий Молчанов***

Литература

1. Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K., Angermann C., D'Ortho M.P., Erdmann E., Levy P., Simonds A., Somers V.K., Zannad F., Somers V.K. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med 2015; doi:10.1056/NEJMoa1506459.
2. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg G., Davison J., Hirshberg B., Ohman P., Frederich R., Wiviott S.D., Hoffman E.B., Cavender M.A., Udell J.A., Desai N.R., Mozenson O., McGuireD.K., Ray K.K., Leiter L.A., Raz I.; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326.
3. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L., Perez A.T., Fleck P.R., Mehta C.R., Kupfer S., Wilson C., Cushman W.C., Zannad F.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335.
4. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., Josse R., Kaufman K.D., Koglin J., Korn S., Lachin J.M., McGuire D.K., Pencina M.J., Standl E., Stein P.P., Suryawanshi S., Van de Werf F., Peterson E.D., Holman R.R.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.
5. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E.,Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-RE GOUTCOME Investigators. Empaglifiozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; doi:10.1056/NEJMoal501720 [Epub ahead of print].
6. Sakata Y., Shiba N., Takahashi J., Miyata S., Nochioka K., Miura M., Takada T., Saga C., Shinozaki T., Sugi M., Nakagawa M., Sekiguchi N., Komaru T., Kato A., Fukuchi M., Nozaki E., Hiramoto T., Inoue K., Goto T., Ohe M., Tamaki K., Ibayashi S., Ishide N., Maruyama Y., Tsuji I., Shimokawa H.; SUPPORT Trial Investigators; SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benesit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. Eur Heart J 2015; 36: 915-923.
7. Redfield M.M., Chen H.H., Borlaug B.A., Semigran M.J., Lee K.L., Lewis G., LeWinter M.M., Rouleau J.L., Bull D.A., Mann D.L., Deswal A., Stevenson L.W., Givertz M.M., Ofili E.O., O'Connor C.M., Felker G.M., Goldsmith S.R., Bart B.A., McNulty S.E., Ibarra J.C., Lin G., Oh J.K., Patel M.R., Kim R.J., Tracy R.P., Velazquez E.J., Anstrom K.J., Hernandez A.F., Mascette A.M., Braunwald E.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 1268-1277.
8. Guazzi M., Vicenzi M., Arena R., Guazzi M.D. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. Circulation 2011; 124: 164-174.
9. Hoendermis E.S., Liu L.C., Hummel Y.M., van der Meer P., de Boer R.A., Berger R.M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A. Effects of sildenafsl on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36: 2565-2573.
10. Gheorghiade M., Greene S.J., Butler J., Filippatos G., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Ponikowski P., Shah S.J., Solomon S.D., Kraigher-Krainer E., Samano E.T., Muller K., Roessig L., Pieske B.; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordina- tors. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. JAMA 2015; 314: 2251-2262.
11. Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A., Koepp G.A., Borlaug B.A., Chen H.H., LeWinter M.M., Joseph S.M., Shah S.J., Semigran M.J., Felker G.M., Cole R.T., Reeves G.R., Tedford R.J., Tang W.H., McNulty S.E., Velazquez E.J., Shah M.R., Braunwald E.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2015 [Epub ahead of print].
12. Bas M., Greve J., Stelter K., Havel M., Strassen U., Rotter N., Veit J., Schossow B., Hapfelmeier A., Kehl V., Kojda G., Hoffmann T.K. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med 2015; 372: 418-425.
13. Goncalves A., Claggett B., Jhund P.S., Rosamond W., Deswal A., Aguilar D., Shah A.M., Cheng S., Solomon S.D. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J 2015; 36: 939-945.
14. Greenberg B., Butler J., Felker G.M., Ponikowski P., Voors A.A., Desai A.S., Barnard D., Bouchard A., Jaski B., Lyon A.R., Pogoda J.M., Rudy J.J., Zsebo K.M. Calciumup-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2016; (in press).
15. Morillo C.A., Marin-Neto J.A., Avezum A., Sosa-Estani S., Rassi A. Jr, Rosas F., Villena E., Quiroz R., Bonilla R., Britto C., Guhl F., Velazquez E., Bonilla L., Meeks B., Rao-Melacini P., Pogue J., Mattos A., Lazdins J., Rassi A., Connolly S.J., Yusuf S.; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med 2015 [Epub ahead of print]. ■

Поддерживающая диуретическая терапия у пациентов с ХСН: вопросы и ответы

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

В настоящей публикации мы попытались в сжатой форме ответить на наиболее характерные вопросы со стороны клиницистов, касающиеся длительной диуретической терапии (ДТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Каковы цели, которые преследует врач, назначающий пациенту поддерживающую ДТ (ПДТ)?

Главной целью ПДТ является перманентный контроль (недопущение появления) субъективных и объективных признаков задержки жидкости, которые ранее имели место у пациента и были ранее устранены с помощью активной, обычно стационарной, ДТ (здесь подразумевается, что упомянутая активная ДТ была адекватной, т.е. проводилась до достижения эуволемического состояния). Правильно осуществляемой ДТ обычно сопутствует улучшение качества жизни за счет улучшения самочувствия и повышения толерантности пациентов к физической нагрузке [1].

Продлевает ли жизнь пациентам с ХСН ПДТ?

Данный вопрос выглядит вполне резонным, поскольку хорошо известно, что, в отличие от нейрогуморальных антагонистов, петлевые и тиазидные диуретики не влияют на патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН.

С сугубо формальных позиций, базирующихся на стандартах доказательной медицины, на вопрос о том, улучшают ли диуретики выживаемость пациентов с ХСН, не существует ответа, поскольку соответствующие масштабные рандомизированные клинические исследования – РКИ (плацебо-контролируемые либо сравнительные) не проводились по этическим мотивам. Причиной их непроведения было базирующееся на клиническом опыте допущение об a priori более высоком ближайшем риске декомпенсации кровообращения (и ассоциированном с ней риске смерти) в группе пациентов, не принимающих диуретик. В качестве примера, иллюстрирующего справедливость такого допущения, можно привести результаты одного из ранних исследований, в котором замена у пациентов с умеренно выраженными симптомами ХСН диуретика на каптоприл в структуре ПДТ уже спустя несколько недель приводила к развитию отека легких в 1/3 случаев [2]. В повседневной практике клиницисты регулярно сталкиваются с ситуацией, когда пропуски в приеме или отказ от диуретиков у пациента с тяжелой ХСН довольно быстро заканчиваются госпитализацией, нередко ургентной. Поэтому, если отбросить казуистическую «шелуху», на поставленный вопрос есть все основания ответить утвердительно. Каждый очередной прием диуретика склонными к гиперволемии пациентами с насосной недостаточностью левых отделов сердца предотвращает за счет «механического» уменьшения объема циркулирующей плазмы (ОЦП) появление застойных явлений в легких, включая угрожающий жизни их альвеолярный отек. Точно так же у пациентов с правожелудочковой СН регулярная ДТ, предупреждая или ограничивая гиперволемию большого круга кровообращения и, соответственно, системную венозную гипертензию, отдаляет во времени терминальную дисфункцию печени и почек. Несмотря на вышеупомянутое отсутствие РКИ, в двух крупных Кокрановских метаанализах, базирующихся на данных пилотных и обсервационных исследований, продемонстрировано свойство диуретиков снижать и долговременную смертность, и риск госпитализаций по поводу клинической декомпенсации при ХСН [1, 3].

Вместе с тем сама постановка вопроса о характере влияния длительной ДТ на прогноз жизни пациентов с ХСН отнюдь не случайна и имеет прямое отношение к практическим аспектам их применения. Суть заключается в том, что такие фундаментально присущие салуретикам фармакодинамические эффекты, как увеличение экскреции ионов K^+ и Mg^{2+}

и рефлекторное (в ответ на снижение ОЦП) активирование симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), потенциально сопряжены с увеличением риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и стимуляцией системных патофизиологических путей прогрессирования ХСН. В итоге это может ограничивать продолжительность жизни таких пациентов и, таким образом, нивелировать благоприятное влияние регулярного их приема на системную и внутрисердечную гемодинамику. «Ключом» к недопущению такой ситуации является строгое соблюдение современных условий длительного применения диуретиков у пациентов с ХСН. В соответствии с действующими новыми (2016 г.) Европейскими рекомендациями по лечению ХСН таковыми являются сочетание диуретиков с ингибиторами РАС (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или сартанами), бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР); контроль электролитов крови (прежде всего, K^+) на фоне подбора их дозы; использование той минимальной ежедневной дозы диуретика, которая позволяет поддерживать состояние эуволемии [4].

Обратим Ваше внимание также и на пункт вышеупомянутых рекомендаций, в котором речь идет о том, что назначение ДТ противопоказано пациентам с ХСН, ранее не имевшим признаков задержки жидкости [4]. По удачному выражению одного из ведущих экспертов, лечение этой категории пациентов диуретиками «впрок» – бессмысленно и не может быть оправдано [5]. Более того, оно вредно, поскольку не имеет своим результатом ничего иного, кроме стимуляции механизмов прогрессирования ХСН через активацию нейрогуморальных систем. Иллюстрацией этого, в частности, может быть более высокая смертность пациентов с ХСН, принимавших диуретики, в сравнении с больными, их не принимавшими, в субанализе базы данных исследования DIG (1997), в котором основная часть (80%) пациентов исходно относились ко II функциональному классу (легкая СН) по NYHA и, по ретроспективной оценке аналитиков, на самом деле в большинстве случаев не нуждались в ДТ.

Каковы факторы, ограничивающие эффективность ДТ?

Условно разделим такие факторы на несколько групп: а) патофизиологические; б) связанные с самой ДТ; в) связанные с одновременным приемом других медикаментов; г) связанные с несоблюдением правил ДТ; д) связанные с некоторыми сопутствующими состояниями.

А. Патофизиологические факторы

Почечный кровоток (ПК) является важной детерминантой диуретического ответа. При ХСН снижению ПК способствует констрикция приносящих (афферентных) артериол, обусловленная высокой активностью РАС, и низкое системное артериальное давление (АД) [6]. Сочетание последних двух факторов, характеризующее многих пациентов с тяжелой ХСН, является наиболее неблагоприятным, поскольку в большинстве случаев из-за низкого уровня АД адекватной блокады РАС с помощью ингибиторов АПФ либо сартанов у них достичь не удается, а возрастание диуретического ответа при увеличении дозы мочегонного препарата может обусловить дальнейшее снижение АД, замыкая таким образом соответствующий «порочный круг». Определенную роль в преодолении подобной ситуации может сыграть выбор петлевого диуретика для ПДТ – в пользу торасемида с его менее выраженным гипотензивным ответом в сравнении с фуросемидом в сопоставимой по диуретической эффективности дозировке [7].

Нельзя забывать и о том, что пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2 хуже отвечают на петлевые диуретики, как правило, требуя назначения более высоких доз, и слабо реагируют на мочегонные средства тиазидного ряда, применяемые в качестве монотерапии [8].

Фактором, способным негативным образом повлиять на суммарный диуретический ответ за сутки, выступает так называемый рикошетный эффект постдиуретической задержки Na^+, состоящий в усилении реабсорбции последнего (а следовательно, и в угнетении диуреза) после окончания периода диуретического действия мочегонного препарата. Вышеуказанный эффект реализуется через рефлекторную активацию РАС и существенно выражен у фуросемида. Торасемид, характеризующийся слабой активацией РАС либо отсутствием таковой, демонстрирует меньшую выраженность указанного эффекта [9]. В то же время имеются данные о том, что инновационная пролонгированная форма торасемида (торасемид SR) рикошетного Na^+-ретенционного эффекта практически не проявляет [10], что связывают с наиболее «плавным», в сравнении с другими диуретиками (включая торасемид с немедленным высвобождением – торасемид IR), характером его фармакокинетического профиля (рис. 1).

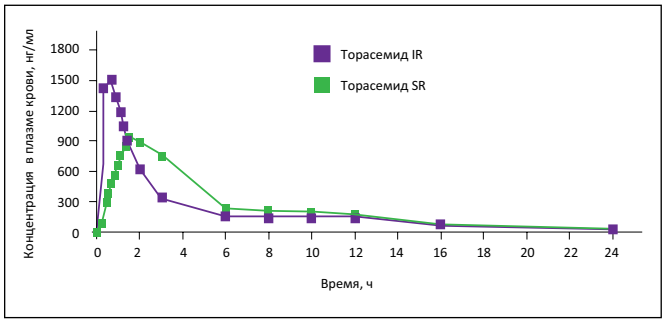


Рис. 1. Динамика концентрации торасемида с немедленным и пролонгированным высвобождением в течение суток

Б. Факторы, сопряженные с самой ДТ

Неадекватность режима приема диуретика и неправильно выбранная для поддерживающей терапии его дозировка выступают важными самостоятельными факторами, определяющими недостаточную эффективность ПДТ. Необходимо помнить, что единственно приемлемым режимом приема диуретика в амбулаторных условиях является ежесуточный, а ежедневная его доза должна быть такой, которая бы обеспечивала стабильное поддержание так называемой «сухой» массы тела пациента, достигнутой в результате преодоления предшествующей клинической декомпенсации. Важнейшим технологическим «приемом», способствующим решению данной задачи, является взвешивание пациента не менее 3 раз в неделю на домашних весах. Увеличение массы тела на 1,5-2 кг за последние 3-4 дня выступает сигналом к консультированию (в том числе и в телефонном режиме) с врачом относительно дозировки диуретика, либо к самостоятельной ее коррекции, наряду с упорядочиванием питьевого режима, до восстановления исходной массы тела. Вышеупомянутая схема действий в обязательном порядке должна быть транслирована пациенту в виде устной и письменной (желательно в виде одного из пунктов рекомендаций) при выписке из стационара.

Учитывая, что адекватная суточная дозировка диуретика для амбулаторного приема далеко не всегда может быть правильно «заблаговременно» определена врачом, крайне важную роль играет амбулаторный визит пациента, вне зависимости от самочувствия, в ближайшие сроки (от 7 до 14 дней) после выписки из стационара, на котором, сообразуясь с данными регистрации массы тела в домашних условиях, врач, при необходимости, осуществляет корректировку дозы препарата для ПДТ в сторону увеличения либо, в ряде случаев, – уменьшения. Вышеуказанный «7-дневный» визит закреплен в качестве стандарта ведения пациентов с ХСН в рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской Ассоциации сердца [11]. Вполне приемлем и амбулаторный визит в срок до 30 дней после выписки, поскольку позволяет снизить риск госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения в ближайшие 6 мес вдвое по сравнению с пациентами, такой визит не осуществившими [12].

Фактором, в ряде случаев обусловливающим снижение диуретического ответа при длительной ДТ, является развитие так называемой поздней резистентности к диуретикам, патофизиологической основой которой является компенсаторная гипертрофия эпителиальных клеток дистальных канальцев, направленная на повышение реабсорбции Na^+ и опосредуемая циркулирующим альдостероном [8]. Наконец, имеет значение и выбор диуретика: как правило, для ПДТ назначается петлевой диуретик, поскольку тиазиды характеризуются более слабым мочегонным эффектом и, как уже указывалось выше, малодейственны при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2.

В. Лекарственные средства, угнетающие диуретический ответ

Наиболее опасной для пациентов с ХСН, нуждающихся в ДТ, группой препаратов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВП). Блокируя синтез вазодилататорных простагландинов, выполняющих при ХСН важнейшую роль регуляции почечного кровотока, НПВП могут резко снижать диурез, вплоть до анурии, проявляя при этом достаточно продолжительный «следовой» эффект [8, 9]. В международных клинических документах их использование при ХСН отнесено к рекомендациям III класса, т.е. квалифицировано как вредное и противопоказанное [4, 11]. При трансляции пациенту основных положений, касающихся модификации образа жизни и основ самопомощи, врачом должны отдельно быть освещены риски применения НПВП. Это тем более важно, что большинство среди пациентов с ХСН составляют лица пожилого возраста, как правило, страдающие нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата и нередко рассматривающие НПВП как банальные «обезболивающие» средства. Нефротоксическим действием обладают также триметоприм, гентамицин, некоторые другие средства.

Г. Сопутствующие состояния

Сопутствующие заболевания почек с нефротическим синдромом, характеризующиеся макропротеинурией и выраженным (<20-30 мл/мин/1,73 м^2) снижением СКФ резко уменьшают эффективность диуретической терапии, нередко требуя максимальных доз петлевых диуретиков [13].

Сопутствующий гипотиреоз способствует задержке жидкости во внеклеточном пространстве и может являться неидентифицированной причиной недостаточного диуретического ответа у пациентов с ХСН. Особое значение гипотиреоз как преципитирующий фактор ретенции жидкости имеет у пожилых (старше 65 лет) пациентов с ХСН, поскольку доля этой патологии среди них достигает 20% [14].

Какова тактика врача в случаях возникновения резистентности к ПДТ?

О формирующейся резистентности к ПДТ можно говорить тогда, когда при надлежащем соблюдении пациентом водного баланса и неупотреблении им препаратов, способных ухудшить функцию почек (НПВП и др.), снижается диуретический ответ на ранее эффективную ежедневную дозу диуретика,

что сопровождается нарастанием массы тела. Подобную ситуацию нет оснований расценивать как устойчивость к диуретическому препарату как к таковому – правильнее говорить о резистентности пациента к конкретной его дозе. Ее причинами могут быть, с одной стороны, упомянутый механизм поздней резистентности, с другой же – естественный процесс прогрессирования насосной недостаточности сердца, обычно требующий усиления диуретической терапии на том или ином этапе длительного наблюдения пациента. При своевременном обращении пациента к врачу данная проблема может быть разрешена в амбулаторных условиях. Восстановление должного диуретического ответа и возврат к состоянию эуволемии могут быть достигнуты путем: а) добавления АМР (если таковой не был назначен ранее); б) увеличения дозы петлевого диуретика и/или комбинирования последнего с тиазидами [4]. Реализация вышеуказанных подходов, как правило, должна сочетаться с повторным обсуждением с пациентом вопросов контроля водного баланса, солевого режима и массы тела.

Рекомендация, касающаяся добавления ацетазоламида (диакарба) на срок до 3-4 дней к петлевому диуретику с целью восстановления диуретического ответа [15], не имеет под собой реальной доказательной базы и не представлена ни в одном из международных документов по лечению СН, в связи с чем использование такого подхода вряд ли оправдано.

В случаях позднего обращения пациента, которое, как правило, сопровождается явными застойными явлениями в легких и/или выраженным периферическим отечным синдромом, больного следует направить на стационарное лечение, подразумевающее, прежде всего, внутривенное введение диуретиков до достижения эуволемического состояния.

Может ли сама по себе ДТ вызывать повреждение почек?

От повреждения почек следует отличать так называемую преренальную азотемию в виде транзиторного повышения уровня креатинина крови на фоне активной диуретической терапии, обусловленную относительно быстрым уменьшением объема циркулирующей плазмы, приводящей к снижению почечного кровотока. У пациентов с ХСН эта проблема может возникать в процессе стационарного лечения клинической декомпенсации и не очень характерна для грамотно проводимой амбулаторной ПДТ.

В то же время на сегодняшний день накоплены данные о прямом повреждающем влиянии быстрого массивного натрийуреза на тубулоинтерстициальную ткань почек. Поражение канальцевого аппарата является ранним маркером ренального повреждения, предшествующего выраженному снижению клубочковой фильтрации [16]; при дальнейшем прогрессировании оно характеризуется развитием интерстициального фиброза и гибелью канальцев («атубулярные нефроны»), чему уже сопутствует снижение азотовыделительной функции почек [17]. Назначение быстродействующего петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения характеризуется вышеупомянутым пикообразным натрийурезом, повреждающим канальцевый аппарат [18]. При быстром и избыточном выведении натрия эти микроповреждения канальцевого аппарата имеют необратимый характер [16,19]. За пикообразным натрийурезом неизбежно следует «рикошетный» период компенсаторной задержки Na^+, что, как уже говорилось ранее, может обусловливать необходимость повторного введения препарата либо увеличения его дозы.

Вышеизложенная картина достаточно характерна для ежедневного использования фуросемида в тех немалых ежедневных дозах, которые обычно требуются для поддержания эуволемического/субэуволемического состояния у пациентов с тяжелой ХСН. С позиций ограничения повреждения ренального тубулоинтерстициального аппарата теоретически более привлекательным выглядит торасемид с его несколько более продолжительным периодом полувыведения [20]. Однако сравнение широко применяемой рутинной лекарственной формы торасемида с его современной пролонгированной формой показало, что его применение сопряжено с той же пикообразной конфигурацией кривой натрийуретического ответа (рис. 2). В то же время прием торасемида замедленного высвобождения характеризовался значительно менее выраженными крутизной нарастания и амплитудой кривой натрийуреза, не носящей формы пика (рис. 2). При этом статистически значимых различий между суммарным натрийурезом за сутки в обеих группах не отмечено [21].

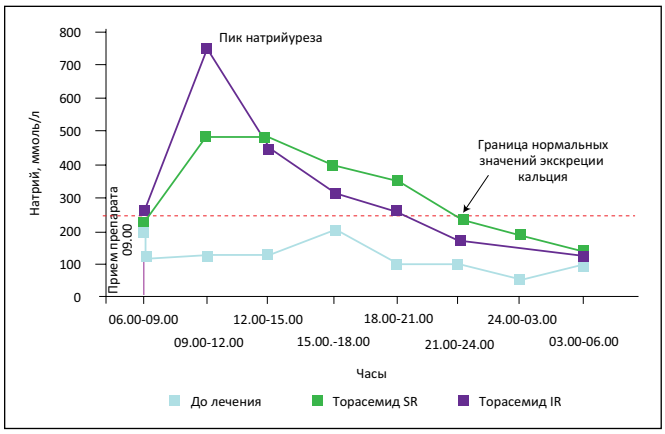


Рис. 2. Динамика суточного натрийуреза после приема торасемида с немедленным и пролонгированным высвобождением [21]

В свете вышеизложенных данных о роли пикообразного натрийуреза в повреждении канальцевого аппарата с указанными различиями соответствующих кривых должны согласовываться и различия в реакции тубулоинтерстициальной ткани на прием обычной и пролонгированной форм торасемида. Данное предположение было подтверждено при анализе в вышеуказанных группах экскреции белка THP, выполняющего защитную роль в отношении повреждения канальцев [22, 23] и используемого в качестве маркера такого повреждения. Оказалось, что экскреция THP была существенно выше в группе обычного торасемида, и ее пик практически соответствовал по конфигурации пику натрийуреза [21] (рис. 3).

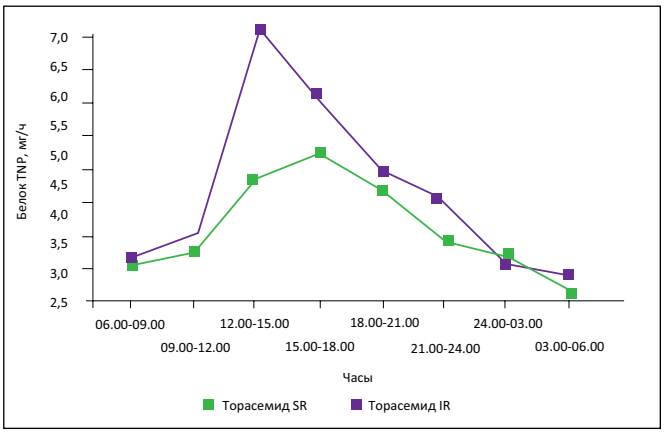


Рис. 3. Кривая экскреции белка TNP в группах торасемида немедленного и пролонгированного высвобождения [21]

Таким образом, терапии петлевыми диуретиками сопутствует определенный риск латентного повреждения канальцевого аппарата почек. Вместе с тем сегодня имеются доказательства в пользу того, что такой риск может быть нивелирован использованием лекарственной формы торасемида с замедленным высвобождением.

Как обеспечить безопасность ПДТ?

Начинать следует с момента инициации ПДТ – обычно в период перед выпиской пациента из стационара. На данном этапе целесообразно: 1) проконтролировать уровень K^+ и креатинина, рассчитав СКФ; 2) оценить уровень систолического АД; 3) оценить сопутствующую поддерживающую фармакотерапию с позиций ее взаимодействия с ПДТ.

При гипокалиемии (K^+ <3,5 ммоль/л) следует рассмотреть возможность увеличения дозы АМР и оценить возможность замены фуросемида на торасемид; при этом, если Вы планировали комбинировать петлевой диуретик с тиазидным – рассмотреть возможность уменьшения дозы последнего либо даже его отмены. При величине СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 акцент в назначаемой ПДТ следует сделать на петлевой диуретик, хотя у наиболее тяжелых пациентов, склонных к быстрому накоплению жидкости, комбинирование с последним мочегонного средства тиазидного ряда может не иметь альтернативы.

При артериальной гипотензии (систолическое АД <90 мм рт. ст.) оптимальным может быть использование пролонгированной формы торасемида с его «плавной» кривой суточного диуреза, отличающейся от традиционных петлевых диуретиков. В случае необходимости использования больших доз диуретиков для поддержания эуволемического состояния у тяжелых пациентов с ХСН, склонных к гипотензии, вынужденной (хотя и крайне нежелательной) мерой может стать временное уменьшение дозы ИАПФ (сартана).

Уже в процессе длительной ПДТ могут возникать клинические проблемы, алгоритм реагирования на каждую из которых представлен в действующих (2016 г.) Европейских рекомендациях по лечению ХСН.

Симптомная гипотензия:

а) попробовать уменьшить дозу диуретика (-ов), если отсутствуют застойные явления; б) оценить потребность в продолжении приема препаратов с вазодилатирующим действием (нитраты, антагонисты кальция и пр.).

Гипокалиемия/гипомагниемия:

а) увеличить (если позволяет АД! – Прим. авт.) дозу ингибитора АПФ (сартана); б) добавить АМР, препараты калия/магния.

Гипонатриемия: при отсутствии гиповолемии – если пациент принимает тиазидный диуретик – отменить его, уменьшить дозу петлевого диуретика; **если есть задержка жидкости:** а) ограничить прием последней внутрь; б) увеличить дозу петлевого диуретика; в) рассмотреть возможность назначения антагониста вазопрессина (в Украине данная группа средств пока отсутствует. – Прим. авт.); г) рассмотреть целесообразность инфузионного лечения инотропными препаратами; д) рассмотреть целесообразность ультрафильтрации крови.

Гиповолемия/дегидратация: оценить волемический статус, уменьшить дозу диуретика.

Повышение уровня креатинина/азота мочевины:

а) убедиться, нет ли дегидратации; б) исключить использование нефротоксических агентов (НПВП, триметоприм и др.); в) отменить АМР; г) в случае комбинирования петлевого и тиазидного диуретика – отменить последний; д) рассмотреть целесообразность уменьшения дозы ИАПФ/сартана.

Гиперурикемия/подагра:

а) рассмотреть возможность приема аллопуринола; б) при симптомах подагры – назначить колхицин для уменьшения боли.

Советы пациенту:

Избегать приема НПВП; научиться корректировать дозу диуретика с учетом данных регулярного взвешивания и самочувствия; оговорить целесообразность уменьшения дозы диуретика при развитии состояний, характеризующихся потерей жидкости, – диареи, рвоты, обильного потоотделения [4].

Может ли длительная ПДТ отрицательным образом влиять на качество жизни пациента?

Поддерживая эуволемическое (или близкое к таковому) состояние, диуретики улучшают самочувствие и, соответственно, качество жизни пациентов с ХСН, о чем говорилось выше. Вместе с тем назначение ПДТ имеет обратную сторону в виде определенного ограничения бытовой активности пациентов вследствие возникновения императивных позывов к мочеиспусканию в первой, наиболее социально активной половине дня [24]. Это выступает потенциальным фактором ухудшения качества жизни, поддержание приемлемого уровня которого является одной из фундаментальных целей лечения ХСН. С другой стороны, как показало одно из исследований, потребность в реализации своих социальных функций нередко заставляет пациентов отказываться от планового приема диуретика, что может инициировать рецидив гиперволемии и, соответственно, ухудшение клинического состояния [25].

Оптимизм касательно возможности преодоления данного недостатка ПДТ появился после внедрения в клиническую практику упоминавшейся ранее, пока что единственной, пролонгированной (или с так называемым модифицированным высвобождением) формы торасемида (Бритомар). Данная форма, созданная на основе гидроколлоидного матрикса, характеризуется, в сравнении с обычным торасемидом, более медленной абсорбцией в кишечнике при сохранении аналогичной биодоступности. В результате этого примерно вдвое возрастает период достижения максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}), а сама C_{max} уменьшается примерно на треть в сравнении с обычной формой торасемида. Следствием этого является меньший объем мочи в первые 5-6 ч после приема Бритомара при сопоставимом для обеих форм препарата объеме мочи за сутки [26]. Как показали исследования с участием здоровых добровольцев, этому отвечают меньше частота и интенсивность позывов к мочеиспусканию при приеме пролонгированной лекарственной формы [27].

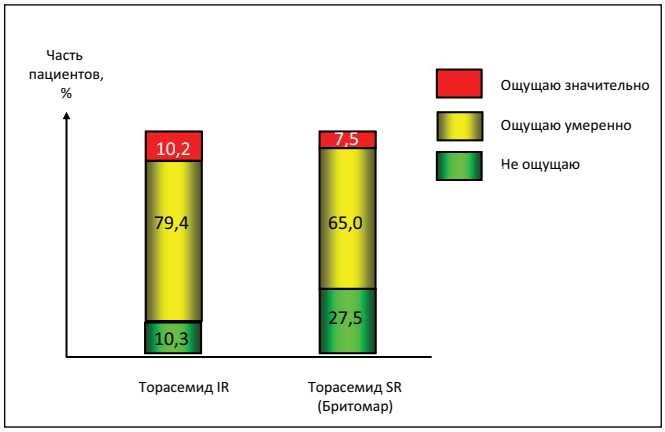


Рис. 4. Ограничение в повседневной жизни на фоне приема диуретика (1 мес терапии) [28]

В выполненном в Украине мультицентровом исследовании КОМФОРТ-СН (2014) сопоставлялись эффекты Бритомара и обычного (с немедленным высвобождением) торасемида у амбулаторных пациентов с ХСН [28]. Обе лекарственные формы препарата при регулярном приеме эффективно контролировали волемический статус пациентов. В то же время обработка заполнявшихся пациентами специальных стандартизованных опросников показала, что прием Бритомара характеризовался достоверно меньшим количеством мочеиспусканий в первые 3-6 ч, меньшим ограничением бытовой активности (рис. 4) и достоверно большей комфортностью диуретической терапии (рис. 5).

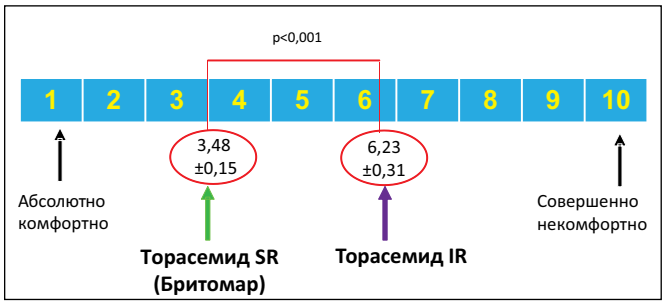


Рис. 5. Уровень комфортности повседневной жизни с учетом ежедневного приема диуретика

В контексте ответа на заданный выше вопрос результаты исследования КОМФОРТ-СН представляются достаточно важными – прежде всего в свете современной доктрины обеспечения наилучшего, насколько это возможно, качества жизни и сохранения социальной активности пациентов с ХСН. Исходя из такого подхода, из двух препаратов, которые проявляют соизмеримое терапевтическое влияние на симптоматику и течение заболевания, преимущество следует отдавать тому из них, который характеризуется лучшей переносимостью. С постепенным совершенствованием подходов к лечению и, соответственно, с улучшением клинико-гемодинамического

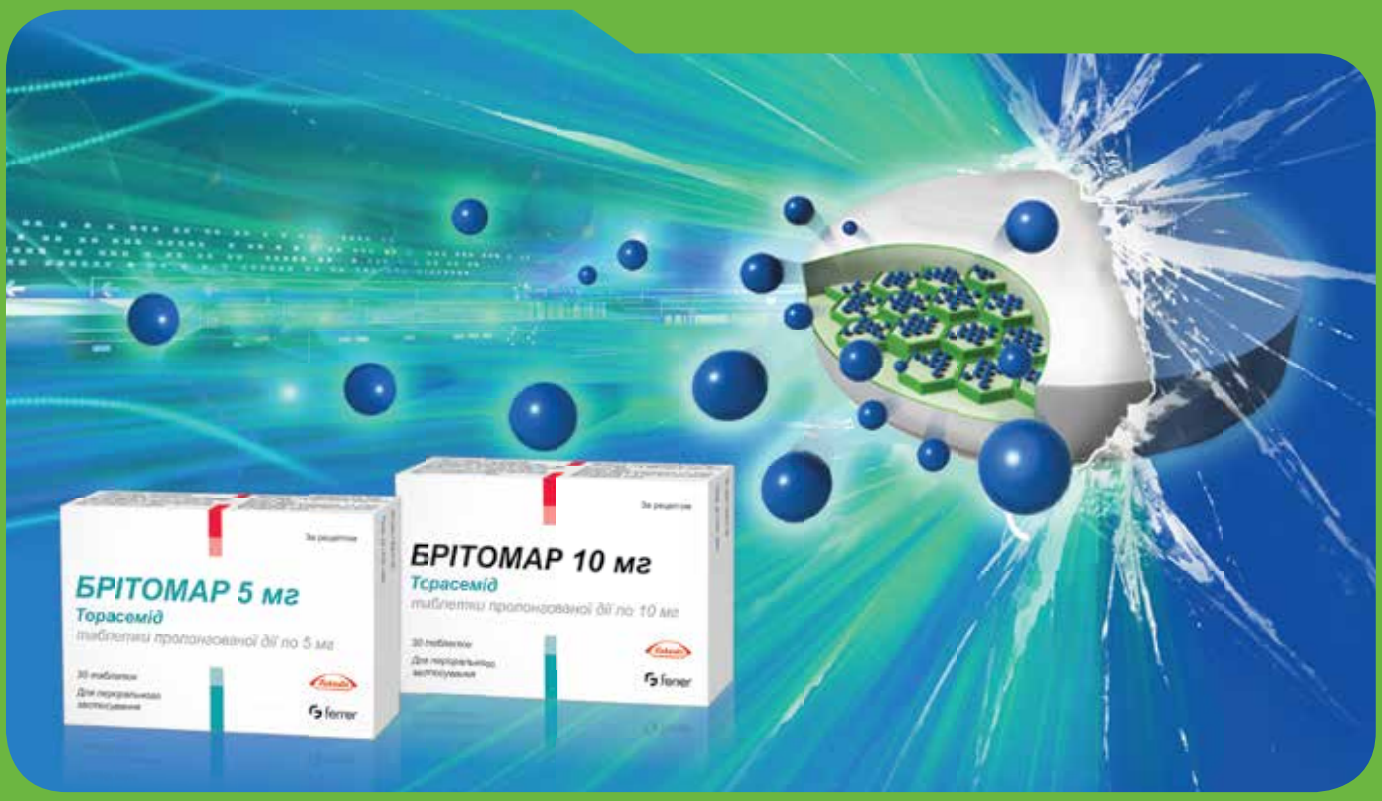
Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

ferrer

Takeda

Диуретик для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью*



- **Эффективное снижение АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ[1]**
- **Обеспечивает плавный, равномерный и выраженный натрийурез[2]**
- **Благоприятный метаболический и электролитный профиль[3-6]**
- **Диуретик, улучшающий качество жизни пациента с СН[7]**

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

Действующее вещество. Torasemid. **Лекарственная форма.** Таблетки пролонгированного действия. **Фармакотерапевтическая группа.** Мочегонные препараты. Высокоселективные диуретики. Код АТС C03C A04. **Показания.** Лечение отеков, вызванных застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или печени. Лечение эссенциальной гипертензии в виде монотерапии или в комплексной терапии с другими гипотензивными средствами. **Побочные реакции.** Увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, ночная полиурия, диарея, головокружение, головная боль, сонливость. **Фармакологические свойства.** Тормозит реабсорбцию ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. Таблетки пролонгированного действия обеспечивают постепенное выделение активного вещества, что снижает колебания его концентрации в крови в отличие от препаратов с немедленным действием. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Производитель: «Феррер Интернасиональ, С.А.», Испания

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/XMP/0216/0011

контроля «амбулаторной» ХСН существенно возрастает число физически активных пациентов, на социальных функциях которых в той или иной степени может нежелательным образом сказываться регулярный прием диуретиков [29]. Если преимущество торасемида над фуросемидом в данном аспекте продемонстрировано давно [30], то теперь становится очевидным факт лучшей субъективной переносимости пациентами с ХСН пролонгированной формы торасемида над рутинной формой этого препарата. Следовательно, есть все основания рассматривать торасемид модифицированного высвобождения в качестве оптимальной «стартовой» опции при назначении ПДТ пациентам с ХСН.

В заключение заметим, что обеспечение эффективной и безопасной поддерживающей диуретической терапии больных с ХСН на амбулаторном этапе является далеко не простой и весьма ответственной функцией врача, призванного оказывать помощь таким пациентам. Эта функция требует твердых навыков, базирующихся на знании современных рекомендаций и текущих достижений клинической науки. От грамотности ее реализации может зависеть как качество, так и прогноз жизни наших с Вами пациентов.

Литература

1. Faris R.F., Flather M., Purcell H. et al. Diuretics for heart failure // Cochrane Dotabase Syst. Rev. – 2012. – V. 2. – CD003838.
2. Richardson A., Scriven A., Poole-Wilson P. et al. Double blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure // Lancet. – 1987. – V. 2. – P. 709-711.
3. Faris R., Purcell H., Henein M. et al. Current evidence supporting the role diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int. J. Cardiol. – V. 82. – P. 149-158.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Wed Addenda // Europ. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва, 2006, 432 с.
6. Boerrigter G., Costello-Boerrigter L., Burnett J.C. Alterations of renal function in heart failure // In. Heart Failure. Second Edition: Ed.D.L.Mann.Elsvier, 2011. – P. 291-299.
7. Воронков Л.Г., Дудник А.В., Ляшенко А.В. та ін. Клініко-фармакодинамічні ефекти внутрішньовенної діуретичної терапії торасемідом та фуросемідом у пацієнтів з декомпенсованою ХСН // Серцева недостатність. – 2015. – № 1. – С. 25-27.
8. Opie L.H., Kaplan N.M. Diuretics. In.: Drugs for the Heart. Eds: L.Opie, J. Gersh.-Saunders, 2009, p. 88-111.
9. Gottlieb S. Management of volume overload in heart failure / In.: Heart Failure. Second Edition: Ed.D.L.Mann.Elsvier, 2011. – P. 650-658.
10. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого дируетика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 2. – С. 1-7.
11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart failure // Circulation. – 2013. – V. 128. – e240-e327. DOI:10.116.1161/CIR.0b013e31829e8776.
12. Basoor A., Doshi N.S., Cotant J.F. et al. Decreased readmissions and improved quality of care with the use of an inexpensive checklist in heart failure // Congest. Heart failure. – 2013. – V. 19. – P. 200-206.
13. Воронков Л.Г., Ильницкая М.Р. Диуретики при хронической сердечной недостаточности. – К., 2011. – 95 с.
14. Lien C.T., Gillespie N.D., Struthers A. Et al. Heart failure infrail eiderly patients : diagnostic difficulties, co-morbidites, polypharmacy and treatment dilemmas // Eur. J. Heart Failure. – 2002. – V. 38. – P. 806-813.
15. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Назначение мочегонных препаратов при синдроме задержания жидкости // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 5. – С. 293-296.
16. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Новые параметры в оценке эффективности мочегонной терапии у больных с ХСН // Росс. мед. журнал. – 2012. – № 4. – С. 144-146.
17. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Т. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии // Клин. нефрология. – 2011. – № 1. – С. 52-57.
18. Roson M.J., Cavallero S. Acute sodium overload producec renal tubuloitnerstitial inflammation in normal rats // Kidney Int., 2006, v. 70, p. 1439-1447.
19. Elzinga L.W., Rosen S. Dissociation of glomerular filtration rate from tubolointerstitial fibrosis in experimental chronic nephropathy: role of sodium intake // J. Amer. Sci. Nephrol. – 1993. – V. 4(2). – P. 214-221.
20. Амосова К.М. Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: новые возможности // Серце і судини. – 2005. – № 4. – С. 8-14.
21. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 43-44.
22. Bates J., Raffi H., Prasadan K. et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection : rapid communication // Kidney Int. – 2004. – V. 65. – P. 791-797.
23. Mutig K., Kahl T., Saritas T. Activation of the bumetanide-sensitive Na^+, K^+, 2Cl-Cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner // J. Biological Chemistry. – 2011. – V. 286(34): 30200-30210.
24. Gropper S., Rojas M.J., Guglietta A. et al. Single and repeated-dose, randomized,, cross-over, biovailability clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide (abstract).
25. Rogers A., Addington-Hall J.M., McCoy ASM, Edmonds P.M. et al. A qualitative study of chronic heart failure patients understanding of their symptoms and drug therapy // European J. heart Failure. – 2002. – № 4. – P. 283-7.
26. Gropper S., Albet C., Guglietta A. et al. Single-dose, randomized, cross-over, biovailability clinical trial of torasemide immediate release compared to new prolonged release formulation of torasemide (abstract) // Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2006. – V. 99 (Suppl.1). – P. 48
27. Barbanoj M.J., Ballester M.R. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – V. 36 (5-6). – P. 469-477.
28. Науковий комітет дослідження КОМФОРТ-СН Воронков Л.Г. (співголова), Багрій А.Е. (співголова), Коваль О.А., Тащук В.К., Целуйко В.Й. – від імені колективу дослідників. Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності. Обґрунтування, протокол та результати українського мультицентрового дослідження КОМФОРТ-СН (Кооперативне випробування звичайної та з Модифікованим вивільненням ФОРм Торасеміду при хронічній Серцевій Недостатності) // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – 15 с.
29. Berry C., McMurray J. A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure // Pharmacoeconomics. – 1999. – Vol. 16. – P. 247-71.
30. Muller K., Camba G., Jaquet F. et al. Torasemide vs. Furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // European J. Heart Failure. – 2003. – № 5. – P. 793-801. ■

UA/XMP/0816/0174

Конгрес Європейського товариства кардіологів з серцевої недостатності-2016. Огляд матеріалів

21-24 травня у Флоренції (Італія) відбувся Конгрес Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із серцевої недостатності (СН), який проходив спільно із Третім світовим конгресом з гострої СН. За масштабами участі та насиченістю наукової програми цьогорічний конгрес став рекордним: 6 148 учасників з понад 103 країн світу, 108 наукових сесій, понад 2000 доповідей за результатами нових досліджень. Центральною подією, якій була присвячена окрема сесія, стала публікація клінічних рекомендацій ЄТК з діагностики та лікування гострої і хронічної СН. Пропонуємо читачам ознайомитися з деякими матеріалами конгресу.

Нові діагностичні підходи та прогнозування перебігу СН

На конгресі були представлені результати рандомізованого контрольованого дослідження IMPEDANCE-HF, у якому ізраїльські науковці (**M. Shochat і співавт.**) вивчали можливості застосування нового неінвазивного методу моніторування легеневого імпедансу (ЛІ) для прогнозування повторних госпіталізацій з приводу СН протягом 30 днів після виписки. 256 пацієнтів із хронічною СН (ХСН) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <35% рандомізували у співвідношенні 1:1 до контрольної групи, у якій лікування проводилося на підставі клінічної оцінки симптомів, та дослідної групи, у якій додатково застосовували моніторинг ЛІ. Незначне (<5%) покращення показника ЛІ за період стаціонарного лікування було вагомим предиктором повторних госпіталізацій протягом наступного місяця в обох групах. З іншого боку, покращення ЛІ у межах від 10 до ≥20% було достатньо значним для того, щоб лікування з урахуванням даних про ЛІ достовірно зменшило частоту повторних госпіталізацій з приводу СН. Таким чином, неінвазивний моніторинг ЛІ може бути корисним для оцінки ефективності терапії у госпіталізованих пацієнтів із СН.

G. Mirizzi і співавт. (Італія) представили результати дослідження клінічних характеристик та нейрогормонального статусу пацієнтів із СН та правошлуночковою дисфункцією. Хворих підбирали за ехокардіографічними критеріями дисфункції правого шлуночка (ПШ): систолічна екскурсія площини кільця тристулкового клапана (TAPSE) <17 мм або систолічна швидкість руху латеральної ділянки кільця тристулкового клапана (S') <9,5 см/с. Загалом обстежили 350 пацієнтів віком 66±13 років з ФВ ЛШ 34±9%. 29% пацієнтів – з III-IV функціональним класом (ФК) за NYHA. У 95 пацієнтів (27%) було діагностовано дисфункцію ПШ. Вони були старшими за основну групу хворих з СН (69±12 vs 66±13 років, p<0,05), рідше приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА (96 проти 86%, p<0,05), у них була більш виражена дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ – 31±9 vs 5±9, p<0,05), підвищений кінцево-діастолічний тиск у ЛШ (співвідношення E/e' за даними тканинної допплерографії – 16±7 vs 13±6, p<0,05), збільшений об'єм лівого передсердя – ЛП (43±12 vs 38±12 мл, p<0,05). Також у пацієнтів із дисфункцією ПШ рівні NT-proBNP, реніну плазми, альдостерону були достовірно вищими порівняно з групою контролю. Упродовж періоду спостереження, яке тривало в середньому 28 міс, зареєстровано 32 кардіальні події, з них 23 випадки прогресування СН, 6 випадків раптової кардіальної смерті та 3 інфаркти міокарда (ІМ). За даними аналізу Каплана-Мейера, правошлуночкова дисфункція достовірно асоціювалася з несприятливим прогнозом.

Автори дослідження зробили висновок, що правошлуночкова дисфункція виникає у значної кількості хворих із систолічною СН, асоціюється з активацією ренін-ангіотензинової системи та натрійуретичних пептидів і є незалежним предиктором несприятливого прогнозу.

Ще одна група науковців з Італії у ретроспективному дослідженні вивчали прогностичну роль фіброзу міокарда, який оцінювали за допомогою методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця у 109 пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) (**L. Lupi та співавт.**) У 54 хворих (49%) при виконанні МРТ серця з контрастуванням

гадолінієм зареєстровано пізнє посилення сигналу в ЛШ, що є індикатором фіброзу. Багатофакторний аналіз продемонстрував, що серед усіх клінічних і демографічних характеристик лише наявність пізнього гадолінієвого посилення на МРТ була прогностично значущою і асоціювалася з достовірним підвищенням частоти комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від будь-яких причин та госпіталізацію з приводу серцево-судинних причин або СН: відносний ризик (ВР) 8,009; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,504-25,621; p=0,0001. Таким чином, зазначене дослідження підтвердило, що міокардіальний фіброз є незалежним предиктором смерті та госпіталізації у пацієнтів з ДКМП. МРТ серця з контрастуванням дає змогу швидше виявляти хворих з несприятливим прогнозом, які потребують агресивнішого лікування та частих контрольних візитів.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) з векторним аналізом (speckle-tracking) двовимірного зображення (2DSE) є відносно новим і надійним методом кількісної оцінки кінетики міокарда. **L. Rossi та співавт. (Італія)** вивчали кореляційний зв'язок між функцією міокарда ЛП, яку оцінювали за допомогою 2DSE, та рівнем натрійуретичного пептиду, який відображає перерозтягнення ЛП. Також дослідники намагалися оцінити прогностичну цінність методу 2DSE щодо розвитку фібриляції передсердь (ФП). Проспективно обстежили 121 амбулаторного пацієнта з ХСН ішемічної та неішемічної етіології з ФВ ЛШ <40% і синусовим ритмом. Одночасно з аналізом рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) під час виконання 2DSE визначали пікову поздовжню деформацію ЛП (PALS). За результатами лінійного регресійного аналізу логарифм від концентрації BNP прямо пропорційно корелював з віком, ФК СН за NYHA, об'ємом ЛП та ефективною площею отвору мітральної регургітації, обернено пропорційно – з глобальною PALS (R=-0,47, p<0,0001), ФВ ЛП і ЛШ. Згідно з результатами багатофакторного регресійного аналізу знижена глобальна PALS незалежно корелює з рівнем BNP (β=-0,22, p=0,01). За 3 роки спостереження ФП розвинулася у 29 зі 121 пацієнта. Знижена глобальна PALS з найвищою точністю передбачала розвиток ФП (p<0,05).

Науковці зробили висновок, що в популяції хворих із систолічною СН значення поздовжньої деформації ЛП, визначене за допомогою методу 2DSE, незалежно корелює з рівнем натрійуретичного пептиду, відображає дисфункцію ЛП та дає змогу передбачити розвиток ФП у довгостроковій перспективі.

Порушення з боку печінки та нирок часто розвиваються у кінцевих стадіях СН. Модель оцінки хвороби печінки у термінальній стадії з виключенням міжнародного нормованого відношення (MELD-XI) дає змогу стратифікувати ризики у пацієнтів з СН, які отримують або не отримують антикоагулянтну терапію, очікуючи на трансплантацію серця. **L. Battioni і співавт. (Аргентина)** вивчали цінність MELD-XI для ідентифікації хворих високого ризику та прогнозування смертності і повторних госпіталізацій протягом 180 днів у пацієнтів із гостро декомпенсованою СН (ГДСН). Вчені проаналізували дані 224 послідовно госпіталізованих пацієнтів середнього віку – 79±11 років (60% чоловіків). Середня ФВ ЛШ становила 40%; 43% випадків – СН ішемічної етіології. Розрахунок MELD-XI проводили за формулою 5,116log (загальний білірубін) + 11,766log (креатинін) + 9,44. Результати лікування порівнювали між підгрупами хворих за чотирма квартилями значень MELD-XI.

Медіана MELD-XI становила 12,2 (міжквартильний ряд від 8,1 до 16). Найвищий квартиль MELD-XI асоціювався з нижчою ФВ ЛШ: медіана 34 проти 53% у пацієнтів першого квартилю (p>0,001). Крім того, під час госпіталізації четвертий квартиль MELD-XI асоціювався з розвитком кардіогенного шоку (21 проти 0% у пацієнтів першого квартилю MELD-XI; p<0,001), потребою в інотропній підтримці (21 проти 0%, p<0,001), застосуванням балонної контрапульсації аорти, механічної вентиляції легень чи гемодіалізу (17 проти 0%, p=0,001) та більш тривалим лікуванням у стаціонарі (в середньому 7 днів проти 5, p=0,02). Госпітальна летальність була вищою серед хворих четвертого квартилю MELD-XI: 14 проти 1,8% у першому квартилі (p=0,03). Частота несприятливих подій за 180 днів спостереження після виписки також була достовірно вищою серед пацієнтів четвертого квартилю MELD-XI порівняно з першим: 56 проти 24% (p=0,001).

Таким чином, розрахунок показника MELD-XI, який відображає стан печінки та нирок, може бути ефективним у виявленні хворих з СН і високим ризиком внутрішньогоспітальних ускладнень та несприятливим прогнозом протягом наступних 6 міс після виписки.

Гостра СН

E. Akiyama та співавт. (Японія) у проспективному когортному дослідженні вивчали вплив дисфункції ендотелію на прогноз у пацієнтів із ГДСН. Середній вік 95 учасників дослідження становив 71±11 років,

60% – чоловіки, середня ФВ ЛШ – 38±16%. Функцію ендотелію периферичних судин оцінювали за індексом реактивної гіперемії (ІРГ) після компресії плечової артерії. Після виписки зі стаціонару хворих спостерігали до січня 2015 р. або до настання події кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або повторна госпіталізація з приводу СН). Кінцева точка була зафіксована у 40 пацієнтів за період спостереження з медіаною 16 міс. Аналіз Каплана-Мейера виявив достовірно вищу імовірність настання серцево-судинної події у хворих із низьким ІРГ порівняно з пацієнтами з високим ІРГ (порогове значення 0,46; p=0,05). Мультиваріантний аналіз Кокса, у який включали також ФВ ЛШ і рівень натрійуретичного пептиду В-типу у момент госпіталізації хворих, показав, що незалежними предикторами майбутніх серцево-судинних подій є ІРГ (ВР 0,40; 95% ДІ 0,18-0,89; p=0,03) та рівень креатиніну у сироватці (ВР 2,46; 95% ДІ 1,64-3,68; p<0,001).

Таким чином, периферична ендотеліальна дисфункція незалежно корелює з майбутніми серцево-судинними подіями, що можна застосовувати для стратифікації ризиків у хворих з ДКМП.

На конгресі також були представлені роботи українських науковців, присвячені пошуку можливостей оптимізації медикаментозної терапії гострої СН. **О. Коваль і співавт. (Регіональний центр кардіології та кардіохірургії, м. Дніпро, Україна)** досліджували ефекти додавання івабрадину до терапії добутаміном у пацієнтів з гострою ішемічною СН (ГІСН), які потребували інотропної підтримки. Добутамін – найбільш часто застосовуваний інотропний препарат у хворих із ГСН, але він призводить до виникнення тахікардії, яка може нівелювати інотропну дію. Івабрадин, окрім ефекту пригнічення тахікардії, покращує обмін кальцію в саркоплазматичному ретикулумі. Хоча комбінація цих препаратів є патофізіологічно обґрунтованою, даних щодо її клінічного застосування недостатньо.

У дослідження включили 20 пацієнтів із гострим ІМ, у яких розвинулася ГІСН на тлі синусового ритму, з вираженою артеріальною гіпотензією (II-III клас за Killip), унаслідок чого виникла потреба в інотропній підтримці в першу добу після госпіталізації. У 35% хворих у момент госпіталізації була припинена терапія β-адреноблокаторами (БАБ). Усі пацієнти отримували стандартне лікування, але без реперфузії міокарда внаслідок пізньої госпіталізації (>12 год без доступу до первинних коронарних втручань). Івабрадин застосовували в дозі 5 мг двічі на добу з підвищенням до 7,5 мг за потребою. Групи івабрадину (I) та контролю (S) були співставними за статтю, віком, клінічними характеристиками, початковими показниками гемодинаміки. Терапію БАБ відновлювали або починали через 48 год після стабілізації стану і за необхідності титрували дозу в бік підвищення без зменшення дози івабрадину. В результаті лікування було досягнуто достовірно нижчої частоти серцевих скорочень (ЧСС) у групі I після інфузії добутаміну, незалежно від режиму дозування: 5, 10 чи 15 мкг/кг/хв. У групі I не виникали епізоди брадикардії, рідше реєструвалися шлуночкова тахікардія – ШТ/фібриляція шлуночків – ФШ (3 випадки, один з яких фатальний у групі S; один нефатальний випадок у групі I під час введення добутаміну в дозі 15 мкг/кг/хв). Відмінність значення ЧСС була статистично значущою на 7-й день незалежно від додавання до терапії БАБ і зникла до моменту виписки. Автори зробили висновок, що у пацієнтів з ІМ та ГІСН, які потребують інотропної підтримки добутаміном, одночасна терапія івабрадином є безпечною, ефективно пригнічує небажану тахікардію та має тенденцію до покращення клінічних результатів.

Німецькі дослідники **(S. Brenner та співавт.)** доповіли про результати роботи з вивчення прогностичного значення визначення рівня прокальцитоніну після епізоду декомпенсації СН. Кількісний аналіз прокальцитоніну застосовується під час діагностики септицемії, окрім того, є дані про його підвищення при СН. У дослідженні перевіряли гіпотезу про те, що рівень прокальцитоніну у момент виписки пацієнта зі стаціонару відображає резидуальне перевантаження рідиною, і тому може допомогти у прогнозуванні подальшого перебігу захворювання. Рівень прокальцитоніну визначали у 910 пацієнтів перед випискою. Через 6 міс оцінювали частоту регоспіталізацій та смертність. Регресійний аналіз Кокса виявив, що у пацієнтів із рівнем прокальцитоніну <0,05 нг/мл ризик смерті або повторної госпіталізації, у тому числі з приводу СН, був достовірно нижчим порівняно з хворими, у яких рівень гормона становив >0,05 нг/мл: ВР 0,60 (95% ДІ 0,48-0,75) для загальної смертності та госпіталізацій унаслідок будь-яких причин; ВР 0,39 (95% ДІ 0,26-0,57) для госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смертності (p<0,001 для обох порівнянь). Зв'язок між низьким рівнем прокальцитоніну та низьким ризиком повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації СН або серцево-судинної смерті зберігався

після поправок на вік, стать, рівень С-реактивного протеїну, лейкоцитів, ФК за NYHA, рівень BNP, наявність ниркової дисфункції та цукрового діабету.

Таким чином, прокальцитонін може бути сурогатним маркером залишкових застійних явищ після епізоду декомпенсації СН. Рівень прокальцитоніну <0,05 нг/мл вказує на стабільний стан із задовільним водним балансом і низькою імовірністю повторної госпіталізації з приводу погіршення СН або серцево-судинної смерті у найближчі 6 міс. Проте клінічна значущість зазначених результатів має бути підтверджена у контрольованому дослідженні.

Оптимізація лікування ХСН

На сьогодні з'являється дедалі більше даних про те, що терапія дигоксином може підвищувати ризик смерті у пацієнтів з СН. **R. Santillan-Sanchez і співавт. (Мексика)** вивчали цей факт у ретроспективному когортному дослідженні на базі спеціалізованої кардіологічної клініки. Когорту хворих, які отримували лікування з включенням дигоксину (n=279), розділили на дві групи: ті, які вижили (n=255), і ті, які померли (n=24). 59,9% пацієнтів – чоловіки, середній вік становив 62,6±15,3 року. Серед пацієнтів, які приймали дигоксин і померли, більш поширеною була ІХС (71,4 проти 35,9%; p=0,001), переважала частка пацієнтів із вищим ФК СН за NYHA, вони частіше застосовували нітрати (75 проти 35,3%; p<0,0001). Модель регресії Кокса була побудована для оцінки впливу дигоксину на ризик смерті з поправками на демографічні, антропометричні дані, характер фармакотерапії та клінічні відмінності між групами. За результатами аналізу, дигоксин підвищує ризик смерті у 4,23 раза (ДІ 1,12-15,8; p=0,03). Однак автори дослідження зауважили, що на результат міг вплинути гірший клінічний статус хворих, які зрештою померли.

M. Lopez Castillo і співавт. (Іспанія) оцінювали частоту застосування та ефект від призначення ІАПФ/БРА пацієнтам старечого віку. За період 2008-2013 рр. на базі спеціалізованого кардіологічного центру дослідники проспективно збирали та аналізували дані пацієнтів віком понад 75 років з ФВ ЛШ <35%. Загалом представлені дані 802 пацієнтів середнього віку (82±4,9 року); 33% – жінки, середня ФВ ЛШ – 28±6,5% на момент включення у дослідження. У 79,2% учасників була артеріальна гіпертензія (АГ), у 33% – цукровий діабет, у 35,7% – хронічна хвороба нирок. 73,9% хворих приймали ІАПФ/БРА, 69,3% – БАБ, 45,1% – антагоністи альдостерону. Хоча застосування ІАПФ асоціювалося з достовірно нижчими показниками смертності (відношення шансів – ВШ 0,66; ДІ 0,53-0,82) та частоти серцево-судинних подій (ВШ 0,65; ДІ 0,54-0,79), 26,1% пацієнтів не отримували зазначеної терапії протягом періоду спостереження. Хронічна хвороба нирок (32,8%), запаморочення або гіпотензія (16,9%), а також гіперкаліємія (2,2%) – найчастіші причини відмови від призначення ІАПФ/БРА. Проте у 28,4% хворих, які не приймали цих препаратів, протипоказань не виявлено.

Таким чином, у зазначеному дослідженні було підтверджено зменшення смертності та частоти серцево-судинних подій серед пацієнтів віком понад 75 років, які приймали ІАПФ/БРА. Однак чимало хворих не приймали ці ліки за відсутності формальних протипоказань.

G. Marazzi і співавт. (Італія) у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали вплив метаболічної терапії триметазидином, який додавали до стандартного лікування ХСН, на функцію ЛШ, толерантність до фізичних навантажень та якість життя хворих. У дослідження включили 50 пацієнтів (30 – чоловіки, середній вік – 63±5,9 року). Групи триметазидину та плацебо були співставними за ФК СН та ФВ ЛШ. Після 12 міс лікування у групі триметазидину спостерігали достовірне покращення за кількістю епізодів задишки: -4,1±2 на місяць; p<0,05. ФВ ЛШ підвищилась теж лише у групі триметазидину з 32,1 до 34,6%; p<0,05. У групі плацебо зміни ФВ були не суттєвими: з 31,7 до 32,1%; p>0,05. Відстань, пройдена за 6 хв, у групі триметазидину збільшилася з 274 до 388 м (p<0,05), а у групі плацебо практично не змінилася: з 283 до 301 м (p>0,05). Під час загальної оцінки якості життя виявлено достовірне покращення у хворих у групі триметазидину і відсутність динаміки у групі плацебо.

Таким чином, у пацієнтів з ХСН додаткова терапія триметазидином покращує клінічний стан, систолічну функцію ЛШ, підвищує якість життя та толерантність до фізичних навантажень.

G. Caminiti і співавт. (Італія) представили результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження, у якому вивчали вплив терапії триметазидином на фізичну витривалість і м'язову силу в пацієнтів із СН і зниженою ФВ та зниженням маси тіла на >5% за останні 6 міс. 32 учасники були рандомізовані для прийому триметазидину в дозі 20 мг тричі на добу або відповідного плацебо протягом 12 тиж додатково до оптимальної терапії СН. У групі триметазидину

порівняно з групою плацебо достовірно покращилися результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (приріст відстані 28 проти 12% відповідно; p<0,01), а також достовірно підвищилося пікове споживання кисню (+3,6±1,6 vs -0,4±1,3 мл/кг/хв; p<0,05). Максимальне довільне скорочення чотириголового м'яза стегна суттєво збільшилося на тлі терапії триметазидином (34%), тоді як у групі плацебо майже не змінилося (-5%); p<0,03. Ізокінетичний крутний момент квадріцепса достовірно підвищився у пацієнтів, які приймали триметазидин, на 19 Нм, але не у групі плацебо (+4 Нм); p<0,03. Загальна виконана робота у групі триметазидину достовірно збільшилася (14±7 Дж), а у групі плацебо не змінилася (2±5 Дж); p<0,03. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між змінами м'язової сили і фізичною витривалістю.

Автори дослідження зробили висновок, що терапія триметазидином підвищує м'язову силу і толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з СН і зниженою ФВ. Вплив триметазидину на фізичну витривалість принаймні частково асоціюється з покращенням функції м'язів.

L. Tumasyan і співавт. (Вірменія) вивчали вплив терапії івабрадином у дозі <15 мг на прогноз, функціональні параметри камер серця та біомаркери СН у хворих з СН III-IV ФК за NYHA. 106 пацієнтів середнього віку (57,4±0,4 року) рандомізували в однакові за розміром групи стандартної терапії та івабрадину додатково до ІАПФ, БАБ, дигоксину і діуретиків. ЕхоКГ, аналізи рівня натрійуретичних пептидів та С-реактивного білка проводили на початку дослідження, через 3, 6, 12, 24 та 36 міс. Однорічна смертність, частота госпіталізацій та комбінованої точки (смерть або госпіталізація) становили 34, 54,7 і 88,7% відповідно у групі А; 20,8, 32,1 і 52,8% відповідно у групі В. Дворічна та трирічна смертність становили 39,6 і 50,9% відповідно у групі А; 28,3 і 39,6% у групі В. Статистичний аналіз імовірності подій продемонстрував, що ВР смерті упродовж першого року був на 38,8% нижчим, протягом двох років – на 28,5%, трьох років – на 22,2% нижчим у групі В порівняно з групою А. ВР госпіталізації у групі івабрадину знизився на 41,3% порівняно з групою А.

За результатами порівняння даних ЕхоКГ та біомаркерів СН у динаміці спостереження хворих автори дослідження зробили висновок, що терапія івабрадином асоціюється з нижчою смертністю та захворюваністю завдяки суттєвому покращенню функціональних параметрів правих відділів серця та ЛП, нейрогормонального та запального статусу, а також зниженню ЧСС.

Нові дані про роль залізодефіциту при СН

Анемія та дефіцит заліза (ДЗ) – вагомі фактори зниження м'язової функції та толерантності до фізичних навантажень у хворих з ХСН. **N. Ebner і співавт. (Німеччина)** у 253 пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН досліджували рівні гепсидину – гомеостатичного регулятора абсорбції заліза, та його зв'язок з клінічними характеристиками. У 72 хворих (28%) було діагностовано анемію, у 122 пацієнтів (48%) виявили ДЗ, який визначали при рівні сироваткового феритину <100 мкг/л або при рівні феритину <300 мкг/л з насиченням трансферину залізом <20%. У пацієнтів із ДЗ щодо пацієнтів без залізодефіциту спостерігалося достовірно нижче пікове споживання кисню при спіроергометрії. Подібним чином у хворих із ДЗ була меншою сила стискання руки і гірші результати тесту з 6-хвилинною ходьбою (400,8±140,1 vs 456,2±129,8 м; p=0,002). У пацієнтів з ДЗ порівняно з пацієнтами без залізодефіциту були достовірно нижчими рівні сироваткового гепсидину (11,8±11,6 vs 18,6±12,4 нг/мл; p=0,002). При цьому рівні гепсидину не відрізнялися між підгрупами хворих з анемією чи без. У пацієнтів з СН зі збереженою ФВ ЛШ рівні гепсидину були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ (p=0,02). Незалежно від систолічної функції ЛШ пацієнти з СН I та II ФК за NYHA мали вищі рівні гепсидину, ніж пацієнти з III-IV ФК (p=0,03).

Дослідники зробили висновок, що підвищення рівня гепсидину характерне для ранньої стадії СН і не супроводжується анемією. Прогресування СН асоціюється зі зниженням рівня циркулюючого гепсидину і розвитком залізодефіциту.

J.A. Ortiz De Murua і співавт. (Іспанія) у проспективному дослідженні вивчали зв'язок ДЗ з ЕхоКГ-параметрами та клінічними даними 50 хворих з ХСН. Етіологія ХСН: у 22 пацієнтів – ДКМП, у 19 – ішемічна кардіоміопатія, у 18 – СН іншої етіології. З 50 хворих: 39 – чоловіки, середній вік вибірки – 72 роки, тривалість ХСН – в середньому 4,74 року з моменту встановлення діагнозу. У всіх учасників ХСН була компенсованою, без госпіталізацій у попередні 3 міс. Вибірка була обтяжена значною кількістю факторів ризику: 40% – АГ, 54% – дисліпідемія, 28% – цукровий діабет, 14% – паління. 72% хворих з СН II ФК за NYHA, 64% мали хронічну хворобу нирок. 66% пацієнтів отримували оптимальну терапію (БАБ, діуретики, ІАПФ/БРА, антагоністи альдостерону).

Поширеність ДЗ становила 38% (у 10 пацієнтів абсолютна феропенія, у 9 – відносний ДЗ). У 8% хворих виявлено залізодефіцитну анемію, у 14% – анемію іншої етіології. Лише 20% пацієнтів із діагностованим ДЗ проводили пероральну чи внутрішньовенну терапію препаратами заліза. Статистичний аналіз підтвердив сильну кореляцію між ДЗ та ЕхоКГ-показником Е/е' (p=0,003).

На підставі отриманих даних автори зробили такі висновки: 1) поширеність ДЗ серед хворих з ХСН зі зниженою ФВ є дуже високою, але цей стан недостатньо лікується; 2) зазначені пацієнти мають чимало факторів серцево-судинного ризику і кардіоренальний синдром; 3) виявлено суттєвий кореляційний зв'язок між феропенією і тиском наповнення ЛШ, що, імовірно, зумовлено більш вираженою стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової систем.

M. Tkaczyszyn і співавт. (Польща) оцінювали силу дихальних м'язів, фізичну витривалість та статус обміну заліза у 51 амбулаторного пацієнта чоловічої статі зі стабільним перебігом СН і зниженою ФВ ЛШ. Не було жодного пацієнта з бронхіальною астмою чи хронічним обструктивним захворюванням легень. Функцію респіраторних м'язів оцінювали за максимальним тиском вдиху (МТВ) у ротовій порожнині за допомогою портативного приладу. Крім того, усім пацієнтам проводили спірометрію, тест із 6-хвилинною ходьбою, визначали рівні феритину у крові.

МТВ був зниженим у чоловіків з вищим рівнем NT-proBNP (r=-0,31; p=0,03), але не залежав від ФК за NYHA, етіології СН, індексу маси тіла. Пацієнти з ДЗ мали в середньому нижчий МТВ, ніж учасники без ДЗ (67±20 vs 83±23 мм вод. ст.; p=0,02), хоча параметри спірометрії між зазначеними групами не відрізнялися. За результатами лінійного регресійного аналізу, і ДЗ, і анемія незалежно асоціювалися з нижчим МТВ (r=-0,29; p=0,03; r=-0,28; p=0,04 відповідно). Подібні асоціації були отримані у статистичній моделі, яка включала рівні сироваткового феритину та гемоглобіну. Після поправки на рівень гемоглобіну і NT-proBNP нижчий рівень феритину залишався незалежним предиктором нижчого МТВ (r=0,35; p=0,01). Показники спірометрії були нижчими в осіб з анемією, але не залежали від статусу обміну заліза. Нижчий МТВ був незалежним предиктором гіршого результату тесту з 6-хвилинною ходьбою після поправки на рівень натрійуретичного пептиду та ФК СН за NYHA (r=0,40; p=0,004).

Автори зробили висновок, що у чоловіків з СН і зниженою ФВ ЛШ слабкість дихальної мускулатури корелює з ДЗ і зниженою фізичною витривалістю. Дисфункція респіраторних м'язів унаслідок ДЗ може частково пояснити знижену толерантність до фізичних навантажень у хворих із залізодефіцитом та СН.

СН та коморбідні стани

Еректильна дисфункція (ЕД) є досить поширеною проблемою серед хворих з ІХС та СН. **P. Meras Colunga і співавт. (Іспанія)** вивчали, чи пов'язаний зазначений стан безпосередньо з дисфункцією шлуночків. Обстежили 250 чоловіків, які заповнили опитувальник сексуального здоров'я (SHIM). ФВ ЛШ визначали під час ЕхоКГ, для оцінки толерантності до фізичних навантажень виконували тредміл-тест. Середній вік хворих становив 55,4 року, обтяженість факторами серцево-судинного ризику була значною: близько половини пацієнтів мали АГ, 60% – дисліпідемію, у кожного третього були ожиріння та цукровий діабет. У 45,6% обстежених зареєстровано знижену ФВ ЛШ.

ЕД виявлено у 63,6% хворих: 64,9% у групі зі зниженою ФВ і 62,5% у групі зі збереженою ФВ (p=0,79). Середня ФВ не відрізнялася між групами: 50,4 проти 51,9% відповідно (p=0,31). Таким чином, зв'язок між ФВ ЛШ і наявністю ЕД не підтвердився. Аналогічні результати отримано при ізольованому аналізі підгрупи пацієнтів із ФВ <30%. Однак цікаво, що наявність ЕД достовірно асоціювалася з низькою толерантністю до фізичних навантажень: у середньому 7,9 метаболічного еквівалента порівняно з 9,2 у групі без ЕД (p<0,001). За результатами статистичного аналізу, вік, АГ та цукровий діабет асоціювалися з ЕД. Окрім того, отримано сильну кореляцію між поширеністю ЕД і тяжкістю ІХС: 46% – за відсутності ІХС, 60% – при ураженні однієї коронарної артерії, 64% – при двосудинному ураженні і 72% – при ураженні 3 і більше артерій, хоча статистичну достовірність не отримано. Дослідники зробили висновок, що поширеність ЕД серед осіб із захворюваннями серця є високою, але знижена ФВ ЛШ не корелює з наявністю ЕД.

Пацієнти, у яких розвивається дисфункція ЛШ внаслідок кардіотоксичної хіміотерапії раку, часто потребують призначення ІАПФ, БРА та БАБ. Але в онкохворих зазначені препарати з більшою імовірністю можуть викликати гіпотензію, слабкість та запаморочення. **M. Sarocchi та співавт. (Італія)** дослідили ефективність та безпечність додавання

івабрадину до оптимальної терапії онкоасоційованої лівошлуночкової дисфункції. Ретроспективно проаналізували дані 30 пацієнтів з ФВ ЛШ <50%, які приймали івабрадин і за якими спостерігали щонайменше 3 міс. Середній вік вибірки становив 53±16 років; переважали жінки (23 з 30). Найпоширенішими були такі онкологічні захворювання, як рак грудної залози, гостра лейкемія і неходжкінська лімфома. 27 пацієнтів отримували кардіотоксичні препарати для лікування раку, такі як трастузумаб, антрацикліни, або перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин; 4 хворих застосовували інші засоби хіміотерапії. У 18 пацієнтів спостерігали типові прояви дисфункції ЛШ у вигляді задишки, у 12 виникали лише атипові симптоми – втомлюваність, серцебиття при напруженні. Терапію БАБ та/або ІАПФ або БРА призначали 17 хворим, але гіпотензія, втомлюваність чи ниркова дисфункція обмежували титрування доз або призначення нових препаратів. Початкова доза івабрадину становила 7,0±2,5 мг, титрували до 8,1±3,1 мг.

За період спостереження, яке тривало в середньому 5,3 міс, ФВ, за даними ЕхоКГ, збільшилася з 45,1±6,4 до 52,0±6,4% (p<0,001), ФК за NYHA також покращився у 11 з 30 пацієнтів. У пацієнтів зі скаргами на серцебиття або втомлюваність зазначені симптоми зменшилися. ЧСС знизилася з 84±17 до 68±10 уд/хв. Покращення ФВ було достовірним в усіх підгрупах терапії раку (трастузумаб, антрацикліни, трансплантація гемопоетичних клітин). Випадків брадикардії чи інших тяжких побічних ефектів після застосування івабрадину не зареєстровано. Автори зробили висновок, що помірні дози івабрадину додатково до максимально переносимих доз БАБ та ІАПФ/БРА безпечні, ефективні і добре переносяться пацієнтами з дисфункцією ЛШ, яка розвинулася внаслідок хіміотерапії раку. Таке комплексне лікування покращувало симптоми, ФВ, призводило до зниження ФК СН.

W.B. Chung і співавт. (Південна Корея) вивчали можливості попередження кардіотоксичного ефекту хіміотерапії раку грудної залози шляхом супутнього призначення кандесартану або карведилолу. 110 пацієнтів у рамках проспективного реєстру на базі спеціалізованої клініки приймали кандесартан або карведилол одночасно з лікуванням відповідно до протоколу хіміотерапії раку, що містить доксорубіцин. 85 пацієнтів з ретроспективного реєстру раку грудної залози тієї ж клініки відібрано у групу контролю. ФВ ЛШ у проспективній групі не змінилася за період спостереження, а у групі контролю цей показник поступово знижувався. Частота випадків субклінічної кардіотоксичності у ретроспективній групі була вищою: 23,5 проти 11,8%. Дисфункція ЛШ з ФВ <55% у ретроспективній групі також розвивалася частіше: 12,9 проти 3,6%.

Таким чином, супутнє призначення кандесартану або карведилолу під час проведення хіміотерапії може зменшувати частоту випадків субклінічної кардіотоксичності і попереджувати прогресування дисфункції ЛШ у пацієнтів з антрациклін-індукованою кардіоміопатією.

Немедикаментозне лікування

Колективом іспанських фахівців **(A. Manovel Sanchez і співавт.)** на конгресі були представлені перші результати застосування інноваційної технології MitraClip для малоінвазивного лікування вираженої мітральної регургітації у клінічно нестабільних пацієнтів з СН та високим операційним ризиком. Черезшкірна імплантація MitraClip була виконана у 12 послідовних пацієнтів з СН за період 2013-2015 рр. на базі кардіологічної клініки без відділення кардіохірургії. Шість процедур виконали у клінічно нестабільних хворих з СН IV ФК за NYHA. В обох групах з аналогічним ефектом досягнуто зменшення мітральної регургітації до ступеня ≤2, за даними черезстравохідної ЕхоКГ: у 66,7 нестабільних і 83,3% стабільних хворих (відмінності недостовірні). Імплантації більш ніж однієї кліпси потребували 33,3 та 66,6% хворих відповідно; p=0,24. Тривалість перебування в стаціонарі після процедури становила 11 та 7,5 дня у нестабільних та стабільних пацієнтів відповідно (p=0,41). 30-денна смертність становила 16,7 проти 0% відповідно (p=0,29). Через 30 днів після процедури усі хворі обох груп були віднесені до ≤II ФК за NYHA. У подальшому пацієнтів із нестабільної та стабільної групи спостерігали з медіаною 15,5 та 11 міс відповідно. Смертність від усіх причин за цей період достовірно не відрізнялася, але з тенденцією до більших втрат серед хворих нестабільної групи: 50 проти 16,6%; p=0,4.

Таким чином, черезшкірне відновлення мітрального клапана є однаково ефективним і безпечним у клінічно стабільних та нестабільних пацієнтів. Успішно виконана процедура дає змогу виписувати зі стаціонару хворих з гострою рефрактерною СН, що зумовлена тяжкою мітральною регургітацією.

E. Nestorovic і співавт. з клініки кардіохірургії м. Бєлград (Сербія) поділилися досвідом імплантації

пристроїв підтримки насосної функції ЛШ (LVAD) хворим з СН, які очікували на трансплантацію серця або мали протипоказання до операції. Через дефіцит донорів серця та тривале очікування не всі пацієнти з термінальною СН доживають до трансплантації, тому застосування LVAD є реальною альтернативою.

За період 2013-2015 рр. пристрої LVAD були імплантовані 38 пацієнтам бєлградського кардіоцентру. З них лише у 7,9% була згодом виконана трансплантація серця після тривалого перебування на апаратній підтримці кровообігу з медіаною 13 міс. Більшість хворих – чоловіки (94,7%). Ішемічна кардіоміопатія – найчастіша причина розвитку СН (52,6%). Середня тривалість підтримки на LVAD становила 7 міс (максимум – 23 міс). 30-денна, 6-місячна і 1-річна виживаність хворих становила 91,2, 88,5 і 76,2% відповідно. Будь-які несприятливі події зареєстровані у 20 хворих (52,6%). Рівень креатиніну сироватки, азоту сечовини, загального білірубіну, інфекції або ниркова недостатність асоціювалися з достовірним зменшенням загального рівня виживаності за результатами регресійного аналізу Кокса ($p<0,05$).

Автори зробили висновок, що LVAD забезпечує прийнятні рівні виживання, співставні з такими після трансплантації серця. Це ефективна опція допомоги пацієнтам з термінальною стадією СН. Ниркова недостатність після імплантації LVAD розвивається досить часто і є незалежним предиктором смерті.

На конгресі також була представлена значна кількість доповідей з галузі фундаментальних наукових досліджень, молекулярної біології та генетики. Серед них цікаво відзначити спільну роботу українських науковців **(І. Мазур, Л. Воронков, В. Досенко та співавт.) з ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско НАМН України», Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України.** Колективом авторів вивчено вплив поліморфізму гена KCNJ11 АТФ-залежних калієвих каналів на кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та масу міокарда при систолічній ХСН. АТФ-чутливі калієві канали відіграють важливу роль у функціонуванні міокарда, особливо в умовах стресу. Інтенсивні фізичні навантаження або системна гіпертензія у тварин із виключеним геном KCNJ11, який кодує Kir6.2 субодиницю цих каналів, призводить до швидкого розвитку СН та смерті. Такі ж наслідки викликають однонуклеотидні поліморфізми зазначеного гена, що порушують функцію каналів. Метою дослідження було вивчити поліморфізми гена KCNJ11 у зв'язку з ЕхоКГ-параметрами пацієнтів із ХСН. Обстежили 98 стабільних пацієнтів з СН ішемічного походження (II-III ФК за NYHA) та ФВ ≤45% на тлі стандартного лікування. Поліморфізми KCNJ11 – Val337Ile (rs5215) та Lys23Glu (rs5219) генотипували за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Дослідники встановили, що у стабільних пацієнтів із систолічною ХСН більший КДО ЛШ асоційований з генотипом Lys/Glu поліморфізму Lys23Glu, тоді як більша маса ЛШ асоційована з генотипом Ile/Val поліморфізму Val337Ile та генотипом Lys/Glu поліморфізму Lys23Glu гена KCNJ11.

Підготував ***Дмитро Молчанов*** ■

VI научно-практическая конференция Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности: обзор материалов

21-22 апреля в г. Киеве проходила VI научно-практическая конференция Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности «Хроническая сердечная недостаточность в Украине: приоритетные пути решения проблемы». Первый блок лекций был посвящен вопросам ведения пациентов с декомпенсированной ХСН.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко напомнил определение этого состояния и рассмотрел его в междисциплинарном аспекте. Европейское общество кардиологов (ЕОК) определяет декомпенсированную ХСН как прогрессирующее ухудшение состояния с признаками легочного и системного застоя у пациента с известным диагнозом ХСН и на фоне проводимой терапии. При острой декомпенсации и развитии жизнеугрожающих осложнений (отек легких, снижение артериального давления – АД и перфузии, аритмии) правомочен диагноз острой СН, за которым следует немедленная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, одно и то же состояние с точки зрения терапевта или кардиолога может выглядеть как декомпенсация ХСН, а с точки зрения врача-реаниматолога – как острая СН.

Острота состояния определяет узкие временные рамки для принятия решений. Так, согласно консенсусу Канадского кардиоваскулярного общества, который процитировал профессор А.Н. Пархоменко, диагноз острой СН должен быть установлен в течение 2 ч от момента первого медицинского контакта. В этот же срок следует оценить эффективность неотложной терапии и при необходимости осуществить ее коррекцию. Решение о дальнейшей тактике ведения пациента и месте оказания помощи (кардиологический стационар, реанимация или отделение кардиоторакальной хирургии) должно быть принято в течение 8 ч.

При оценке состояния пациента, поступившего в стационар с признаками острой СН, лектор призвал учитывать не только наличие левожелудочковой дисфункции и показатель фракции выброса (ФВ), но и симптомы перегрузки жидкостью, которые имеют большое прогностическое значение. Профессор проиллюстрировал это данными регистра OPTIMIZE-HF и результатами исследований, выполненных на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» у больных с инфарктобусловленной СН, в которых было показано, что при ФВ < или >40% у пациентов с или без левожелудочковой дисфункции на момент госпитализации выживаемость в течение следующего года практически не различается. В то же время согласно данным регистра ADHERE и других регистров СН такие признаки задержки жидкости, как одышка, хрипы в легких и периферические отеки, являются наиболее частыми симптомами острой декомпенсации ХСН, но они могут по-разному трактоваться в зависимости от того, какие специалисты и в каких условиях оказывают помощь пациенту. Так, при сравнении данных регистров Европейского кардиологического общества (EHS HF II, 3580 пациентов) и Европейской ассоциации интенсивной терапии (ALARM-HF, 5553 пациента) врачи-реаниматологи достоверно чаще, чем кардиологи, диагностировали кардиогенный шок (11 против 4%) и отек легких (35 против 16%). Лектор подчеркнул важность командной работы терапевтов, кардиологов и реаниматологов для своевременного реагирования на жизнеугрожающие состояния.

Руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков посвятил две лекции вопросам диуретической терапии у пациентов с ХСН – на госпитальном и амбулаторном этапах.

Госпитализированные пациенты (декомпенсированная ХСН)

Диуретики показаны независимо от варианта СН (со сниженной или с сохраненной ФВ левого желудочка – ЛЖ) декомпенсированным больным, то есть таким, у которых выявлена задержка жидкости в виде признаков легочного застоя и/или периферических отеков.

Основу диуретической терапии составляют петлевые диуретики (ПД) – фуросемид или торасемид. Тиазидные диуретики применяются только дополнительно к петлевым. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР (эплеренон и спиронолактон) могут назначаться в активной фазе диуретической терапии как калийсберегающие средства, преимущественно пациентам, у которых развивается гипокалиемия.

Лектор отметил, что принципы внутривенной диуретической терапии при декомпенсированной СН весьма удачно изложены в американских рекомендациях (ACCF/AHA 2013), и процитировал некоторые положения этого документа.

При наличии признаков перегрузки жидкостью следует немедленно начать внутривенное введение ПД (класс рекомендаций I).

Если пациент до этого принимал ПД, первая доза должна быть эквивалентной или превышающей его обычную суточную дозу. В дальнейшем доза ПД корректируется в соответствии с диурезом, динамикой признаков застоя и необходимостью избежать развития гипотензии (класс рекомендаций I).

На фоне активной диуретической терапии необходимо мониторировать количество введенной и выделенной жидкости, массу тела, симптомы, оценивать уровень электролитов, креатинина либо азота мочевины (последний тест мало используется в Украине) (класс рекомендаций I).

Лектор добавил, что пациенту или его родственникам необходимо разъяснить важность ведения дневника самоконтроля, в котором отмечается объем выпитой за день жидкости и выделенной мочи. Ограничение потребления жидкости на этапе активной диуретической терапии – до 1200 мл в день, нормальный темп потери веса – 1 кг в день. Взвешивать пациента следует ежедневно в одно и то же время, что дисциплинирует больного и подготавливает его к продолжению самоконтроля после выписки.

Если диурез недостаточен для того, чтобы уменьшить симптомы застоя, целесообразно интенсифицировать диуретическую терапию, что возможно двумя путями:

a) повышением дозы ПД;

b) добавлением другого (тиазидного) диуретика (класс рекомендаций IIa).

Комментируя эту рекомендацию, профессор Л.Г. Воронков обратил внимание на нерациональность комбинирования двух ПД, что по-прежнему встречается на практике.

Кроме того, лектор напомнил о возможных осложнениях диуретической терапии и путях их коррекции.

При развитии гипотензии следует уменьшить дозу диуретика и оценить необходимость назначения препаратов с вазодилатирующими свойствами.

При гипокалиемии возможно увеличение дозы АМР и назначение калия в виде поляризующего раствора внутривенно.

При гипонатриемии (если нет гиперволемии) необходимо отменить тиазидный диуретик, если он был назначен, и уменьшить дозу ПД. Если гипонатриемия сопровождается гиперволемией – ограничить введение жидкости, увеличить дозу ПД, рассмотреть возможность назначения антагонистов вазопрессина (в Украине не зарегистрированы) и проведения ультрафильтрации (эфферентный метод с неоднозначными результатами).

При прогрессирующей почечной дисфункции следует исключить гиповолемию, пересмотреть сопутствующую терапию и рассмотреть возможность выполнения диализа.

Амбулаторный этап (поддерживающая терапия диуретиками)

У амбулаторных пациентов с ХСН регулярный прием диуретика или комбинации диуретиков оправдан в тех случаях, когда стандартная терапия нейрогуморальными антагонистами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина – БРА) в адекватных дозах и в сочетании с надлежащим контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) не сопровождается стабильным поддержанием эуволемического состояния. Потребность в поддерживающей диуретической терапии возникает у большинства пациентов с ХСН.

Комментируя расхожее мнение о том, что диуретическая терапия влияет только на симптомы ХСН, но не на прогноз, лектор отметил, что диуретики все-таки увеличивают продолжительность жизни больных за счет предотвращения или отсрочки осложнений (отека легких при «левосердечной» СН, терминальной дисфункции почек и печени при «правосердечной СН), хотя и не влияют специфическим образом на механизмы прогрессирования СН как нейрогуморальные антагонисты.

Поддерживающая пероральная терапия диуретиками начинается сразу после активной фазы внутривенной диуретической терапии в условиях стационара. Поддерживающая доза определяется в соответствии с клинической тяжестью ХСН, уровнем АД и функцией почек, но в пределах одобренных терапевтических диапазонов. Чаще всего на амбулаторном этапе продолжается терапия одним из ПД – фуросемидом или торасемидом, с возможностью присоединения тиазидного препарата.

Профессор Л.Г. Воронков акцентировал внимание на необходимости регулярного ежедневного приема диуретика. Практика назначения «нагрузочной дозы» один-два раза в неделю патофизиологически неадекватна, может принести вред и должна искореняться.

Для формирования приверженности пациенту следует в доступной форме объяснить ожидаемую пользу от диуретической терапии, включая влияние на симптоматику. Обязательно необходимо проинформировать его о возможных побочных эффектах, советовать сообщать о них, обучать самостоятельной коррекции дозы, основанной на самооценке симптомов задержки жидкости и динамики массы тела.

Отдельного комментария заслуживает проблема сочетанного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые блокируют резерв увеличения почечного кровотока и нивелируют эффекты диуретиков. Пациенты могут не придавать значения эпизодическому приему НПВП, например, для купирования головной боли, но врач должен разъяснить опасность такого сочетания.

В секции «Декомпенсированная ХСН: вопросы и ответы» **профессор Л.Г. Воронков** также напомнил слушателям, что практически все пациенты, госпитализированные по поводу остро декомпенсированной ХСН, находятся в группе риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При СН всегда присутствуют такие патофизиологические механизмы, как замедление кровотока и гиперкоагуляция, нейрогуморальная активация, системный иммуновоспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция, которые способствуют тромбообразованию в полостях сердца и венозном русле.

По шкале Падуа для оценки риска развития ВТЭО у терапевтических больных учитываются 11 факторов риска, каждый из которых оценивается от 1 до 3 баллов. Сердечная или дыхательная недостаточность оцениваются в 1 балл, ограничение подвижности на 3 дня и более – в 3 балла. Таким образом, у всех госпитализированных пациентов с СН, которые находятся на постельном режиме, сумма баллов по шкале Падуа составляет как минимум 4, что интерпретируется как высокий риск развития ВТЭО.

По данным клинических исследований, частота ВТЭО среди пациентов с декомпенсированной СН в группах плацебо, то есть при отсутствии антикоагулянтной профилактики, составляла от 12,2% (исследование ARTEMIS) до 14,6% (исследование MEDENOX). Назначение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или фондапаринуксом в пределах сроков госпитализации, по данным тех же исследований, уменьшает этот показатель практически в 3 раза.

На основании убедительной доказательной базы Американская коллегия торакальных врачей рекомендует стационарным пациентам с высоким риском развития тромбозов проводить их антикоагулянтную профилактику с помощью НМГ, низких доз нефракционированного гепарина (НФГ) или фондапаринукса (ACCP Guidelines, 2012).

В контексте профилактики ВТЭО у пациентов с декомпенсированной ХСН лектор отметил важный клинический нюанс: на фоне введения НМГ или НФГ наблюдается выраженный диуретический эффект, что объясняется действием гепарина как мощного физиологического ингибитора синтеза альдостерона. Этот дополнительный эффект может иметь особое значение для тех пациентов, которым показана тромбопрофилактика и которые резистентны к диуретической терапии в стандартных дозах.

Второй блок конференции «Амбулаторный пациент с ХСН: приоритеты в ведении и пути их реализации» открыл профессор Л.Г. Воронков. В содержательной лекции ведущий специалист напомнил принципы качественного диспансерного наблюдения пациентов с ХСН и прогноз-модифицирующей поддерживающей терапии.

Пациент с ХСН проводит большую часть времени вне больницы, поэтому амбулаторный этап лечения имеет решающее значение для увеличения продолжительности и повышения качества жизни. Современная терапия нейрогуморальными антагонистами помогает части больных (около 20%) прожить 10 лет и дольше после постановки диагноза ХСН, тогда как еще в начале 2000-х годов этот временной барьер выживаемости был практически непреодолимым. Тем не менее даже при оптимальном сценарии ведения пациента каждый эпизод декомпенсации СН уносит часть резерва миокарда, приближая терминальную стадию, несмотря на то что после стационарного лечения пациент выписывается с улучшением параметров гемодинамики и самочувствия. Кроме того, на любом этапе жизненного пути пациента с ХСН может наступить внезапная смерть от желудочковых аритмий. Профилактика декомпенсаций, повторных госпитализаций и внезапной кардиальной смерти – это основные задачи амбулаторного лечения, достигаемые двумя путями – оптимизацией фармакотерапии и алгоритмов диспансеризации.

Современная фармакотерапия ХСН включает три группы препаратов:

1) **прогноз-модулирующие:** ИАПФ, БРА, бета-блокаторы, АМР, ивабрадин;

2) **симптом-модулирующие:** диуретики, дигоксин, нитраты, амлодипин;

3) **другие кардиологические средства:** антитромботические, статины, амиодарон, триметазидин.

Что касается прогноз-модифицирующего лечения, то роль ИАПФ, бета-блокаторов и АМР в улучшении выживаемости пациентов с ХСН не подлежит сомнению и подтверждена убедительной доказательной базой. По сравнению с терапией, которая применялась до 1990-х годов (дигиталис + диуретики), назначение ИАПФ увеличивает выживаемость больных на 20%, бета-блокаторов – на 30%, АМР – на 24%, а ивабрадина у пациентов с синусовой тахикардией– еще на 17%, что было показано в соответствующих клинических исследованиях. Несложно подсчитать, что комбинированная терапия перечисленными препаратами суммарно уменьшает годичный риск смерти пациента с ХСН до 7-8%. Тем не менее в реальной жизни на таком низком уровне держится только внутригоспитальная летальность, поскольку стационарный этап помощи декомпенсированным больным хорошо отработан. После выписки ситуация резко ухудшается. Данные специальных исследований и регистров свидетельствуют, что уже через год после эпизода декомпенсации смертность среди пациентов с ХСН достигает 36%.

Рассматривая причины такой неутешительной статистики, профессор Л.Г. Воронков в числе основных выделил недостаточное использование бета-блокаторов. По данным украинского срезового исследования UNIVERS (2011), частота назначения бета-блокаторов составила 66%, что далеко от идеальной цифры – 90% (только у 10% больных неназначение препаратов этого класса можно оправдать абсолютными противопоказаниями или непереносимостью). Те пациенты, которым бета-блокатор был назначен, часто продолжают принимать его в стартовой дозе, недостаточной для адекватного подавления активности симпатоадреналовой системы и контроля ЧСС. Целевые дозы бета-блокаторов в украинской популяции получали только 13% больных. Доказано, что риск смерти и госпитализаций у пациентов с ХСН возрастает пропорционально увеличению ЧСС. При ЧСС >80 уд/мин риск смерти увеличивается в 3,5 раза. Если у пациентов с синусовым ритмом ЧСС сохраняется высокой (≥70 уд/мин) на фоне адекватной терапии нейрогуморальными антагонистами и бета-блокаторами в максимально переносимых дозах, есть возможность дополнительного урежения ритма путем назначения селективного блокатора If-каналов – ивабрадина. Лектор отметил целесообразность присоединения ивабрадина к первой дозе бета-блокатора для улучшения прогноза перед выпиской из стационара у больных, у которых дальнейшая титрация дозы бета-блокатора может быть затруднительной (например, у проживающих в районах, удаленных от специализированной кардиологической помощи).

Комментируя возможности оптимизации алгоритма ведения пациентов с ХСН и формирования стереотипа приверженности к терапии, профессор отметил важную роль раннего диспансерного визита через 7-14 дней после выписки из стационара. Цель этого визита – проконтролировать правильность выполнения больным или ухаживающим родственником рекомендаций, данных при выписке, а также при необходимости оттитровать дозу диуретика и бета-блокатора. Американские эксперты присвоили этой рекомендации высший I класс с уровнем доказательств B (ACC/AHA HF Guidelines, 2013). В настоящее время идея 7-дневного амбулаторного визита активно продвигается в США и дает положительные результаты. Так, в университете штата Кентукки увеличение частоты визитов с 19 до 47% в течение трех лет внедрения программы

сопровождалось уменьшением количества ранних регоспитализаций пациентов с ХСН на 30% (J. Ryan et al., 2013). Ценность этих результатов становится очевидной в свете того факта, что каждая последующая госпитализация уносит часть жизненного резерва пациента с ХСН.

Условиями успешного амбулаторного лечения являются информирование и мотивирование пациента и ухаживающих родственников. Следует обучать их самоконтролю симптомов, массы тела (взвешивание по крайней мере через день) и водного баланса, режима физической активности, разъяснять необходимость своевременного обращения к врачу при ухудшении самочувствия или появлении признаков задержки жидкости.

Ведущий научный сотрудник отдела некоронарных заболеваний миокарда ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Дмитрий Васильевич Рябенко озвучил принципы титрования бета-блокаторов. В соответствии с рекомендациями ЕОК (2013) бета-блокаторы показаны в сочетании с ИАПФ (или БРА, если ИАПФ плохо переносятся) всем больным с ФВ ЛЖ ≤40% для снижения риска госпитализаций в связи с СН и риска преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств А).

Абсолютных противопоказаний к назначению бета-блокаторов немного: бронхиальная астма, клинически манифестированный бронхообструктивный синдром (диагноз хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) сам по себе не является противопоказанием), брадикардия с ЧСС <55-60 уд/мин, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады II или III степени, систолическое АД <90 мм рт. ст.

Лектор также напомнил, что при декомпенсированной СН, требующей внутривенного введения диуретиков и/или положительных инотропных средств, нельзя начинать терапию бета-блокаторами. Их следует назначать как можно раньше после стабилизации состояния и достижения эуволемии, начиная с минимальных доз с последующим их увеличением до целевой или максимальной переносимой. Повышение дозы на этапах титрования возможно лишь в том случае, если пациент адекватно переносил предыдущую.

Целевыми являются следующие дозы: 10 мг/сут для бисопролола, 50-100 мг/сут для карведилола, 200 мг/сут для пролонгированных форм метопролола, 10 мг/сут для небиволола.

В клинических исследованиях доказано положительное влияние на прогноз при ХСН трех бета-блокаторов – бисопролола, метопролола и карведилола, с сопоставимыми эффектами повышения выживаемости больных на 34%. Однако только для карведилола доказано снижение смертности пациентов во всем континууме ХСН – от I до IV функционального класса (ФК). Преимуществом этого бета-блокатора в контексте базисной терапии ХСН является сродство к трем типам адренорецепторов – β_1, β_2 и α_1, за счет чего препарат не только оказывает полезные гемодинамические эффекты в миокарде, но и улучшает кровоток в других органах.

На примере карведилола лектор рассмотрел возможные схемы титрования. Стартовая доза – 6,25 мг/сут. Вариант с удвоением дозы каждые 2 недели не всегда оптимален, поскольку побочные эффекты могут появляться при переходе с 12,5 мг/сут на 25 мг/сут или с 25 до 50 мг/сут. Пациент может отказаться от дальнейшего усиления терапии, в результате чего целевая доза не достигается. В качестве альтернативной схемы профессор Д.В. Рябенко рекомендовал повышение суточной дозы на 6,25 мг еженедельно. Как показали клинические исследования, 75% больных ХСН, даже с исходной артериальной гипотензией, способны переносить целевые дозы карведилола.

Использование высоких (целевых) доз бета-блокаторов обеспечивает нормализацию размеров полостей сердца, клинически значимое восстановление ФВ ЛЖ, длительную стабилизацию течения ХСН и профилактику повторных госпитализаций, что лектор проиллюстрировал клиническими примерами.

Еще одна лекция **профессора Л.Г. Воронкова** была посвящена применению АМР для улучшения прогноза у больных ХСН. На сегодняшний день доступны два препарата этого класса – спиронолактон и эплеренон. Спиронолактон чаще применяется как вспомогательный калийсберегающий диуретик при декомпенсированной ХСН. Эплеренон – новый селективный АМР (оригинальный препарат Инспра) с более убедительной доказательной базой в отношении улучшения долгосрочного прогноза у больных ХСН.

Прогноз-модифицирующее действие АМР обусловлено не диуретическим и калийсберегающим эффектами, а блокадой негативных эффектов альдостерона, которые реализуются посредством связывания с минералокортикоидными рецепторами в сердце и сосудах. В условиях избытка свободных радикалов, сопровождающего сердечно-сосудистые

заболевания, особенно СН и острый коронарный синдром (ОКС), эти рецепторы становятся чувствительными также и к кортизолу – «стрессовому» гормону. Поэтому термин «антагонисты минералокортикоидных рецепторов» сегодня применяется чаще, чем «антагонисты альдостерона». К доказанным полезным эффектам блокады МР относятся замедление формирования фиброза миокарда, подавление ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем, нормализация функции эндотелия, угнетение системного воспаления. Эти эффекты трансформируются в улучшение прогноза при ХСН, связанное со снижением риска развития фатальных аритмий, торможением ремоделирования сердца, блокадой системных механизмов прогрессирования СН, снижением риска тромбоза.

АМР показаны в сочетании с ИАПФ (или БРА при непереносимости ИАПФ) и с бета-блокаторами всем пациентам с клиническими проявлениями ХСН (II-IV ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ ≤35%.

Эффекты АМР у пациентов с ХСН изучались в трех крупных клинических исследованиях: RALES со спиронолактоном (опубликовано в 1999 г.), EPHESUS (2003) и EMPHASIS-HF (2010) с эплереноном.

В исследовании RALES спиронолактон дополнительно к стандартной для середины 1990-х годов терапии ХСН (дигиталис, диуретик и ИАПФ) улучшал выживаемость больных на 30%.

В исследование EPHESUS включались пациенты с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%) или сопутствующим сахарным диабетом. При приеме эплеренона в дозе 25-50 мг/сут дополнительно к оптимальной терапии инфаркта миокарда (ИМ) смертность от всех причин достоверно снизилась на 15% за 24 мес наблюдения и на 31% – в первые 30 дней. Особую ценность представляет то, что уже в первый месяц лечения с использованием эплеренона частота внезапной кардиальной смерти снизилась на 37% по сравнению с группой плацебо.

Сенсационные результаты исследования EPHESUS легли в основу рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST (2012): терапия эплереноном показана пациентам с ФВ ЛЖ ≤40% и признаками СН или сахарным диабетом при исключении почечной недостаточности или гиперкалиемии (класс рекомендаций I, уровень доказательств B). Профессор Л.Г. Воронков подчеркнул, что жизнеспасающий эффект эплеренона при остром ИМ с систолической дисфункцией сопоставим с эффектом открытия коронарной артерии.

В исследовании EMPHASIS-HF убедительно доказан прогноз-модифицирующий эффект эплеренона у больных ХСН с ФВ ЛЖ ≤30%, которые получали современную оптимальную терапию, включавшую бета-блокаторы, ИАПФ и диуретики. В средней поддерживающей дозе 39 мг/сут (стартовая – 25 мг с переходом на 50 мг) эплеренон уменьшал общую смертность на 24%, а частоту госпитализаций по поводу СН – на 42% за 3 года наблюдения.

Лектор напомнил простые правила контроля функции почек и электролитов, которые помогут избежать осложнений терапии АМР, связанных с калийсберегающим эффектом. Назначение АМР противопоказано пациентам с концентрацией K^+ в плазме крови ≥5,0 ммоль/л или креатинина плазмы >220 мкмоль/л. Проконтролировать уровень калия и креатинина необходимо через 1 и 6 мес приема АМР. При уровне K^+ 5,0-5,5 ммоль/л или креатинина >220 и <310 мкмоль/л (или скорости клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин/м^2) необходимо снизить дозу в 2 раза, а при показателях >6,0 ммоль/л или >310 мкмоль/л (или СКФ <20 мл/мин/м^2) следует отменить препарат.

Сравнивая два АМР – спиронолактон и эплеренон, – лектор выделил еще несколько преимуществ последнего. В отличие от спиронолактона эплеренон практически не взаимодействует с андрогеновыми и прогестиновыми рецепторами, поэтому не вызывает гинекомастию и гормональные расстройства. Эплеренон характеризуется быстрым началом действия, а период его полувыведения составляет 4-6 ч, в то время как для спиронолактона характерно отсроченное действие и медленное выведение из организма. Есть данные о том, что спиронолактон может повышать уровень гликозилированного гемоглобина и кортизола, которые пока что не получили объяснения. У эплеренона эти эффекты не отмечались. Спиронолактон повышает концентрацию дигоксина при одновременном приеме, а эплеренон не взаимодействует с дигоксином.

В заключение профессор Л.Г. Воронков акцентировал внимание на преимуществах оригинального эплеренона (Инспра). Когда врач оценивает, работает ли ИАПФ или бета-блокатор, то ориентируется на доступные контролю эффекты – снижение АД, ЧСС. Эплеренон не влияет на АД, ЧСС и диурез, его эффекты не очевидны. Можно быть уверенным только в оригинальном препарате, потому что именно для Инспры доказано положительное влияние на прогноз в международных исследованиях.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается лидирующей причиной развития СН, занимая около 60% в этиологической структуре. **Руководитель экспертного лечебно-диагностического центра миокардита и кардиомиопатий отдела некоронарных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай** посвятила доклад особенностям терапии коронарогенной ХСН. Результаты ряда исследований, проведенных у пациентов после реваскуляризации, указывают на несоответствие между «открытыми» сосудами и частотой жалоб на приступы стенокардии. Так, в исследовании COURAGE было четко продемонстрировано, что после реваскуляризации симптомы стенокардии сохраняются у каждого третьего пациента. В других исследованиях было показано, что у большинства пациентов с типичной стенокардией не наблюдалось обструктивного атеросклероза, при этом распространенность атеросклеротической обструкции сосудов была одинаковой у пациентов как без симптомов, так и с типичной стенокардией. Поэтому проблема оптимизации медикаментозной терапии ИБС остается актуальной.

Анализ накопленных данных послужил толчком для пересмотра взглядов на механизмы развития ИБС, что нашло отражение в новых рекомендациях ESC (2013) и УАК. Эти механизмы, помимо атеросклеротической обструкции коронарных сосудов, также включают спазм эпикардиальных коронарных артерий и микроваскулярную дисфункцию, у некоторых пациентов эти механизмы могут сочетаться, и все они играют важную роль в развитии ишемии миокарда. Но каковы бы ни были причины ишемии миокарда, ИБС возникает в результате дисбаланса между доставкой крови и метаболическими потребностями сердца, симптомы развиваются вследствие «энергетического голода» кардиомиоцита. Энергетическое голодание миокарда имеет прямое отношение и к механизмам возникновения СН у пациентов с ИБС.

В физиологических условиях при достаточном количестве кислорода основным источником энергии (АТФ) для кардиомиоцита являются свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкоза, окисление СЖК дает большее количество АТФ, однако требует большего содержания O_2. В условиях ишемии и дефицита кислорода происходит разобщение этих процессов, накопление лактата с развитием ацидоза и резкое снижение выработки АТФ, что приводит к многочисленным нарушениям клеточного метаболизма, включая нарушение работы энергозависимых ионных насосов, накопление недоокисленных продуктов метаболизма и повреждение клеточных мембран.

В настоящее время существует возможность фармакологической коррекции дефицита энергии и метаболических нарушений в кардиомиоците. Триметазидин MR* (Предуктал MR, компания SERVIER, Франция) – антиангинальный препарат, переключающий энергетический метаболизм кардиомиоцитов с окисления СЖК на использование глюкозы. В клиническом исследовании с участием пациентов с СН было доказано, что добавление Предуктала MR* к терапии увеличивает соотношение фосфокреатинина/АТФ и позволяет на 33% увеличить продукцию АТФ в миокарде в условиях ишемии.

В последние годы проведено три метаанализа (2010, 2011 и 2012) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с включением триметазидина у больных с хронической СН, куда вошло 16 РКИ и 884 пациента. По их результатам назначение оригинального триметазидина у пациентов с СН ассоциируется с улучшением клинических симптомов, достоверным уменьшением уровня BNP, увеличением времени нагрузки и класса по NYHA, снижением частоты госпитализаций по кардиальным причинам, увеличением фракции выброса и уменьшением ремоделирования левого желудочка.

Таким образом, назначение триметазидина MR (Предуктал MR) позволяет увеличить перфузию и уменьшить ишемию на уровне кардиомиоцита, уменьшить симптомы ИБС и ретардировать ремоделирование левого желудочка, замедляя прогрессирование ишемической СН.

Профессор Е.Г. Несукай отметила: «Предуктал MR является недостающим фрагментом пазла в лечении пациента с ИБС. В первую очередь Предуктал MR обладает выраженным антиангинальным эффектом».

Важность и целесообразность назначения оригинального триметазидина MR* для лечения пациентов со стенокардией в реальной практике изучались в украинском исследовании КЛАССИКА, которое было проведено под руководством профессора Е.Г. Несукай. В исследование были включены 1213 пациентов со стабильной стенокардией,

*Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина, который изучали в исследовании (р/с МЗ Украины № UA/3704/02/0) – Предуктал MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации. – Прим. ред.

ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки з модифікованим вивільненням

1 таблетка вранці,
1 таблетка ввечері

Більше енергії – менше симптомів![4]

1 Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця», Київ 2016. 2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 3. Висновок зроблено на підставі публікацій Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. – Cardiovasc Res. 1997;33:243-257. 4. Висновок зроблено на підставі: Gary D. Lopaschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Fragasso et al., Eur. Heart, J. 2005;27:942-948.

*Триметазидин рекомендований Українськими та Європейськими рекомендаціями для лікування стабільної ІХС. Удосконалена та єдина зареєстрована зараз в Україні форма оригінального триметазидину, який вивчали в дослідженні (р/с МОЗ України № UA / 3704/02/01). – Предуктал MR. Біоеквівалентність Предукталу та Предукталу MR доведена, представлена і підтверджена в процесі реєстрації.

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Склад: 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 35 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакотерапевтична група:** кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТС C01E B15. **Показання:** дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка 35 мг триметазидину два рази на добу під час їди. Препарат застосовують перорально вранці та ввечері. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності ефекту триметазидин необхідно відмінити. Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку на добу вранці під час сніданку. У пацієнтів літнього віку концентрація триметазидину в крові може бути підвищеною через вікове зниження функції нирок. Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку 35 мг вранці під час сніданку. Для пацієнтів літнього віку необхідно уважно титрувати дозу. **Побічні реакції. Часті:** запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висип, свербіж, кропив'янка, астенія. **Рідкісні:** пальпітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотонія, ортостатична гіпотенція, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. **Частота невідома:** симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів, нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування; розлади сну (безсоння, сонливість), запор, гострий генералізований екзантематозний пустульозний висип, ангіоневротичний набряк, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Передозування*. Фертильність*. Вагітність*.** Не рекомендується. **Годування грудю*.** Не рекомендується. **Особливості застосування:** цей лікарський засіб не слід застосовувати для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації. У випадку виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно перетягнути стан хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричинити або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. Можуть бути падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотенцією, особливо у пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами*:** зафіксовані випадки запаморочення і сонливості, які можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. **Фармакологічні властивості*:** завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. **Категорія відпуску:** за рецептом.

*Детальну інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування Предукталу MR (р/п МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

Представництво «Пі Лабораторіз Серв'єр»: 01054, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

SERVIER

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

наблюдавшихся амбулаторно в 144 поликлинических центрах в 34 регионах Украины. Полученные данные анкетирования полностью совпадают с реалиями клинической практики: большинство (82%) пациентов имели артериальную гипертензию, 23% – сахарный диабет, 91% – СН, у 84% была выявлена гиперхолестеринемия. Согласно полученным результатам врачи Украины лечат больных со стенокардией с учетом современных международных и национальных стандартов: 82% больных принимали β-адреноблокаторы (ББ), 57% – нитраты длительного действия (НДД), 25% – блокаторы кальциевых каналов (БКК). Большинство пациентов, обратившихся на прием к кардиологу, получали комбинированную терапию, включавшую ≥3 антиангинальных препаратов, однако приступы стенокардии сохранялись у 9 из 10 пациентов. Для выявления наиболее эффективной комбинации антиангинальных препаратов в клиническую часть исследования были включены пациенты, имевшие ≥3 приступов стенокардии в неделю на фоне приема ББ (1-я группа, n=400) или комбинации ББ+НДД (2-я группа, n=691) или ББ+БКК (3-я группа, n=122). Пациентам каждой из групп на 2 мес назначался Предуктал MR в дозе 70 мг/сут в два приема. Наиболее эффективной терапией пациентов со стенокардией оказалась комбинация ББ+Предуктал MR, при назначении которой у пациентов 1-й группы количество приступов стенокардии снизилось на 77% (во 2-й и 3-й группах на 68 и 67% соответственно).

Отвечая на вопрос, как длительно следует назначать Предуктал MR, профессор подчеркнула: «По моему мнению, во всех случаях наличия стенокардии (= ишемии) терапия Предукталом MR как антиишемическим цитопротектором должна длиться столько, сколько существует ишемия».

Целесообразность длительного применения Предуктала MR показана в клинических исследованиях. Di Napoli и соавт. (2007) установили, что у пациентов с хронической СН, принимавших оригинальный триметазидин в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии – ОМТ (блокаторы РАС, ББ, спиронолактон, дигиталис, диуретики по показаниям), через 48 мес лечения фракция выброса левого желудочка увеличивалась на 17% и не возрастала у пациентов, получавших только ОМТ. В исследовании G. Fragasso и соавт. (2013) продемонстрировано уменьшение общей смертности на 11% среди пациентов, получавших оригинальный триметазидин MR, по сравнению с группой контроля.

Так, было доказано, что терапия оригинальным триметазидином MR* не только повышает качество жизни, устраняет симптомы, но и улучшает долгосрочный прогноз. Принципиально важно, что такая эффективность сочетается с улучшением функционального класса по NYHA, снижением частоты госпитализаций и повышением качества жизни пациентов.

В настоящее время триметазидин включен в рекомендации Европейского общества кардиологов (2013) и Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (2012) по лечению пациентов с болезнью коронарных артерий, в украинские рекомендации по лечению стабильной ИБС (2014), украинские и европейские рекомендации по лечению хронической СН (2016).

Таким образом, ишемия миокарда является результатом действия нескольких механизмов, в ее основе лежит дефицит энергии (АТФ) в кардиомиоците. Предуктал MR уменьшает дефицит энергии (АТФ) в кардиомиоците, обладает выраженным антиангинальным и антиишемическим действием, может улучшать прогноз пациентов с ИБС и является патогенетическим препаратом для лечения пациентов с ИБС/стенокардией, включен в рекомендации по лечению стабильной ИБС и хронической СН ишемического генеза.

Пациент с ХСН и нарушениями ритма и проводимости сердца: клиническая оценка и лечение

Научно-практическая школа под таким названием проходила во второй день конференции. Ее организаторами выступили Украинская ассоциация специалистов по сердечной недостаточности и Ассоциация аритмологов Украины.

Профессор Л.Г. Воронков осветил практические аспекты проблемы ФП у пациентов с ХСН. ХСН и ФП – частое и взаимоотягощающее сочетание. По данным многочисленных исследований, распространенность ФП среди пациентов с ХСН коррелирует с тяжестью последней и составляет от 4,2% у лиц с бессимптомной СН I ФК до 50% у пациентов с IV ФК (W. Maisel et al., 2003). При этом ФП, особенно персистирующая форма, оказывает отрицательное влияние на прогноз, уменьшая выживаемость больных ХСН на 40% (M. Mamas et al., 2009).

В связи с высокой распространенностью и патогенетической взаимосвязью этих коморбидных состояний Европейской ассоциацией ритма сердца и Ассоциацией сердечной недостаточности был издан консенсус по ведению пациентов с СН и нарушениями ритма, в котором проблеме ФП посвящен отдельный раздел (EHRA/HFA, 2015). В целом стратегии контроля ритма и контроля частоты

желудочковых сокращений (ЧЖС), а также подходы к стратификации риска развития инсульта и его профилактики не отличаются от таковых в общей популяции пациентов с ФП (без СН), однако лектор все же выделил несколько важных практических нюансов, касающихся диагностики и лечения.

Если у пациента с ХСН во время обычной записи электрокардиограммы ФП не обнаруживается, то целесообразно проведение 24-часового холтеровского мониторинга. Это позволяет обнаружить эпизоды жизнеугрожающих желудочковых аритмий и асимптомные пароксизмы ФП, которые с большей вероятностью возникают у пациентов с ХСН, чем у пациентов с нормальной функцией сердца.

Следует учитывать, что при оценке риска развития инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc все пациенты с ХСН уже имеют 1 балл, и большинству из них показана антикоагулянтная тромбопрофилактика. Среди новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ХСН профессор выделил преимущества ривароксабана. Популяция исследования ROCKET AF, в которой была доказана эффективность ривароксабана в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий, на 2/3 состояла из пациентов с ХСН, в то время как в исследованиях других пероральных антикоагулянтов их было не более 1/3.

Не предложено четких критериев выбора стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС у больных с ФП и ХСН, как и у лиц с ФП без структурной патологии сердца. Вместе с тем авторы консенсуса EHRA/HFA обращают внимание на высокую частоту рецидивов ФП после кардиоверсии, поэтому у пациентов с ХСН предпочтительно начинать наблюдение с контроля ЧЖС. Однако при острой СН или остро декомпенсированной ХСН на фоне высокой ЧЖС показана ургентная кардиоверсия, если врач уверен в том, что нарушения гемодинамики напрямую связаны с тахиаритмией.

Единственный антиаритмический препарат, который может безопасно применяться для восстановления синусового ритма на фоне СН, – это амиодарон. Для кардиоверсии у пациентов с ФП на фоне острой СН иногда назначается внутривенное введение амиодарона. Однако в консенсусе EHRA/HFA упоминается, что у таких больных это может вызвать гипотензию вследствие артериальной вазодилатации и отрицательного влияния на сократимость миокарда. Лектор объяснил этот эффект особенностями фармакодинамики инфузионной формы препарата и рекомендует при ФВ <30% избегать внутривенного введения амиодарона, а назначать его перорально.

Альтернативной стратегией восстановления синусового ритма является катетерная абляция (изоляция легочных вен). Профессор Л.Г. Воронков отметил, что проведение абляции более целесообразно у тех пациентов, у которых СН развилась вследствие неконтролируемой тахисистолической формы ФП. При обратной ситуации, когда ХСН первична, а ФП является ее следствием, основная задача терапевта и кардиолога – предотвратить развитие ФП путем блокады гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы и связанных с ней механизмов ремоделирования левого предсердия. Это достигается посредством назначения адекватной базисной терапии ХСН, включающей бета-адреноблокаторы и АМР. В метаанализе контролируемых исследований доказано, что некоторые бета-блокаторы, в частности карведилол, бисопролол и метопролол, достоверно уменьшают частоту развития ФП у пациентов с ХСН на 30-50% (I. AbiNasr et al., 2007). То же самое доказано в отношении АМР, в частности эплеренона, который предотвращает новые случаи ФП на фоне ХСН посредством блокады эффектов альдостерона. Это же достигается путем блокады эффектов альдостерона при назначении АМР. В исследовании EMPHASIS-HF оригинальный эплеренон (Инспра) достоверно снижал на 42% риск возникновения фибрилляции или трепетания предсердий у пациентов с ХСН.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев осветил вопросы антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и СН. Лектор напомнил, что наличие СН повышает риск тромбоэмболических событий, связанный с ФП, и чем выше ФК ХСН, тем выше риски развития инсульта и кровотечений по сравнению с пациентами без систолической дисфункции. Решение о назначении антикоагулянтной профилактики инсульта принимается у каждого пациента с ФП на основании оценки риска развития инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc, а также риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Повышенный риск геморрагических осложнений (≥3 баллов по HAS-BLED) диктует необходимость более частых обследований, но не является поводом для отказа от назначения антикоагулянтов. Кроме того, как отмечено в рекомендациях ЕОК (2012) по ведению пациентов с ФП, некоторые факторы риска кровотечений, входящие

в шкалу HAS-BLED (гипертензия, употребление алкоголя), поддаются контролю, а при использовании новых оральных антикоагулянтов (НОАК) отпадает необходимость контроля международного нормированного отношения (МНО).

Тем не менее в клинической практике встречается достаточно много пациентов, которым по разным причинам не может быть назначена антикоагулянтная терапия. Такими причинами могут быть недоступная стоимость НОАК, проживание в отдаленном районе без возможности регулярного контроля МНО на фоне терапии варфарином. Этим пациентам показана профилактика инсульта двумя антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота + клопидогрель), хотя такая терапия менее эффективна.

Для длительной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП более предпочтительно использовать НОАК, которые безопаснее, эффективнее и удобнее варфарина. Среди трех НОАК, доступных в Украине (ривароксабан, апиксабан и дабигатран), нет препарата с однозначными преимуществами перед другими. Они различаются фармакодинамикой, путями метаболизма и выведения, поэтому выбор осуществляется индивидуально, с учетом состояния функции почек. Клиренс креатинина служит критерием выбора НОАК и его дозы, а также частоты повторных визитов после начала антикоагулянтной терапии, которая рассчитывается по формуле: n (мес) = ClCr/10.

У пациентов с ФП и СН наиболее изученным из трех представителей класса является ривароксабан. В исследование ROCKET AF включили наибольшее количество пациентов с СН – 64%. У 87% популяции риск развития инсульта по шкале $CHADS_2$ превышал 3,5 балла. Результаты исследования подтвердили достоверное преимущество ривароксабана перед варфарином в профилактике инсультов и кровотечений, в том числе в подгруппах пациентов старше 75 лет, с СН и умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). Преимущества апиксабана перед варфарином в профилактике инсульта при ФП также убедительно доказаны. Кроме того, в исследовании ARISTOTLE подтверждена эффективность и безопасность апиксабана у пациентов старше 80 лет и со сниженной функцией почек.

Лектор напомнил о лекарственных взаимодействиях НОАК, которые необходимо учитывать для обеспечения безопасности длительной антикоагулянтной профилактики. Так, сопутствующий прием дилтиазема повышает концентрацию в плазме апиксабана до 40%; такие антибиотики, как кларитромицин и эритромицин, повышают концентрацию ривароксабана. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), а также противогрибковые препараты существенно – до 150% – повышают концентрацию в крови ривароксабана и апиксабана.

Следует рекомендовать пациентам прекращать прием НОАК за 24-48 ч до планируемых оперативных вмешательств с целью предотвращения неконтролируемых кровотечений. Вместе с тем при планировании стоматологических вмешательств, операций при катаракте и глаукоме, а также эндоскопии прием НОАК можно не прерывать. Следование этим простым рекомендациям обеспечит безопасность длительной антикоагулянтной профилактики.

Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин в своей лекции детализировал подходы к восстановлению и удержанию синусового ритма у пациентов с ФП и СН. Первый шаг оказания помощи пациентам с тахиаритмиями – это оценка состояния гемодинамики. При нестабильной гемодинамике (нарушение сознания, нитевидный аритмичный пульс, низкое АД) показана ургентная электрическая кардиоверсия (ЭКВ) для восстановления синусового ритма. По результатам небольших исследований, предварительное введение амиодарона повышает успешность ЭКВ, но основным его эффектом в данном случае является предотвращение рецидивирования ФП после процедуры. Кардиоверсия выполняется под легкой седацией диазепамом после обязательного введения первой дозы антикоагулянта (по рекомендациям Ассоциации аритмологов Украины – эноксапарина) для профилактики тромбоэмболии. Успех ЭКВ, по данным литературы, колеблется от 70 до 99%. Если синусовый ритм не восстанавливается и гемодинамика не стабилизирована, необходимо обеспечить инотропную поддержку катехоламинами и искать другие причины нарушения ритма и гемодинамики, такие как ОКС, ТЭЛА, острая СН.

Второй вариант манифестации пароксизма ФП – это состояние пациента со стабильной гемодинамикой: пульс аритмичный, но наполненный, с частотой 90-94 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст., жалобы на сердцебиение, одышку при физической нагрузке.

Следует помнить, что при первом пароксизме ФП у пациентов без кардиальной патологии ритм спонтанно восстанавливается в 90% случаев, однако при наличии СН шансы на восстановление ритма без лечения стремятся к нулю. В отношении плановой фармакологической кардиоверсии накоплена обширная доказательная база. У пациентов со структурной патологией сердца, включая СН, внутривенное введение амиодарона для купирования недавно начавшейся ФП имеет высший класс рекомендаций и уровень доказательств.

Сравнивая электрическую и фармакологическую кардиоверсию, лектор отметил более высокую эффективность и безопасность ЭКВ, но эта процедура более затратная и требует предварительного выполнения трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ). Кроме того, многие пациенты боятся применения электрического тока. Фармакологическая кардиоверсия доступна везде и эффективна при раннем начале, а также не требует седации и обходится дешевле.

Алгоритм подготовки и проведения ЭКВ основывается на давности пароксизма ФП (до 48 ч или неопределенная давность) и данных о приеме оральных антикоагулянтов. Если пароксизм ФП длится менее 48 ч и пациент не принимал антикоагулянты, ЭКВ может быть безопасно выполнена под защитой эноксапарином после ТЭЭ или без нее. При длительности ФП больше 48 ч, и если пациент не принимал антикоагулянты, ЭКВ может быть выполнена сразу после ТЭЭ, подтверждающей отсутствие внутрисердечных тромбов, или через 3 недели после насыщения антикоагулянтом (НОАК) и повторной ТЭЭ. Если пациент принимал оральный антикоагулянт более 3 недель до развития пароксизма ФП, перед ЭКВ необходимо оценить адекватность антикоагуляции. В сомнительных случаях и/или при высоком риске тромбообразования в ушке левого предсердия ЭКВ следует выполнять только после ТЭЭ.

В заключение профессор О.И. Иркин прокомментировал данные исследований, в которых сравнивались стратегии контроля ритма и ЧЖС у пациентов с ФП. Несмотря на то что преимущества одной стратегии перед другой не доказаны при анализе первичных конечных точек (например, в крупном исследовании AFFIRM), субанализы исследований и клинический опыт демонстрируют, что восстановление и удержание синусового ритма должно быть более предпочтительным, в том числе у пациентов с СН, так как это обеспечивает лучшие показатели гемодинамики, увеличение ФВ и повышение качества жизни.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов*** ■

Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульта у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь[1-3]

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином[1]

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок[*a,4]

x1

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів[1,3]

Ксарелто® РИВАРОКСАБАН

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

Ксарелто®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану;

Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР».

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

Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю.

Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Дата останнього перегляду інструкції – 24. 02. 2016.

Відпускається за рецептом.

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

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

Література:

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

L.UK.MKT.GM.03.2016.0326

ТОВ «БАЙЄР»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua

Эхокардиографическая диагностика обструкции выносящего тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов, А.А. Даниленко, В.В. Адаричев, Н.С. Поленова
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) определяется как утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), которое нельзя объяснить его перегрузкой объемом или давлением, и диагностируется у 0,02-0,23% взрослого населения. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, чаще регистрируется у мужчин в возрасте старше 25 лет. Диагноз ГКМП базируется на выявлении утолщения стенок ЛЖ ≥1,5 см в одном или нескольких сегментах с помощью любых методов визуализации (эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии сердца) при отсутствии перегрузки ЛЖ.

ГКМП может проявляться как асимметричным утолщением определенных зон миокарда ЛЖ (например, межжелудочковой перегородки – МЖП, верхушки), так и тотальной концентрической его гипертрофией. В случае локализации утолщенного сегмента в базальных отделах МЖП может возникнуть препятствие току крови из ЛЖ в аорту – обструкция выносящего тракта. В зависимости от ее наличия и выраженности различают две основные формы ГКМП – обструктивную и необструктивную.

Обструкция выносящего тракта ЛЖ возникает вследствие переднесистолического движения створок митрального клапана и выявляется у трети пациентов в состоянии покоя и еще у трети – при физиологической провокации (проба Вальсальвы, пробы с дозированной физической нагрузкой – ДФН) – динамическая обструкция. Диагностическим критерием обструкции выносящего тракта является повышенный градиент давления на выносящем тракте ЛЖ >30 мм рт. ст. в состоянии покоя или при физиологической провокации, при этом клинически значимым он становится при его увеличении >50 мм рт. ст.

Большое количество пациентов являются бессимптомными, и заболевание обнаруживается во время скрининга. Важность диагностики обструктивной формы ГКМП, особенно динамической, связана с ее влиянием на клиническое течение и прогноз у пациентов. Выраженность обструкции выносящего тракта ЛЖ может уменьшаться на фоне медикаментозной терапии; в некоторых случаях показана хирургическая коррекция (септальная миотомия, алкогольная абляция утолщения стенки ЛЖ). Уменьшение градиента на выносящем тракте ЛЖ способствует улучшению состояния пациента, уменьшению симптомов заболевания.

Таким образом, важность диагностирования ГКМП и выявления обструкции, особенно динамической, является очевидной для выбора дальнейшей тактики лечения. Приводим описание клинического случая динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ при ГКМП.

Клинический случай

Пациент М., мужчина, 67 лет, направлен в экспертный лечебно-диагностический центр миокардита и кардиомиопатий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с жалобами на одышку смешанного характера при подъеме на 2 лестничных пролета, ощущение «перебоев» в работе сердца, общую слабость, которые появились в течение месяца и имели постепенно нарастающий характер.

Анамнез заболевания: После обследования у семейного врача и проведения ЭхоКГ была выявлена гипертрофия ЛЖ, и с подозрением на ГКМП пациент госпитализирован в отделение некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт

кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины 25.01.2016 г. для дообследования и верификации диагноза.

Анамнез жизни: Курит около 20 лет, 15-20 сигарет в сутки. В течение 2 лет отмечает бессимптомное повышение уровня артериального давления (АД) до 150/90-95 мм рт. ст., регулярно антигипертензивную терапию не принимал.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, правильного телосложения, индекс массы тела 29,4 кг/м^2. Кожные покровы, периферические лимфатические узлы – без особенностей. Границы относительной сердечной тупости: верхняя – III межреберье по левой парастернальной линии, правая – по правому краю грудины, левая – по среднеключичной линии. При аускультации выслушивается регулярный ритм сердца с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин, над всей зоной относительной сердечной тупости – мягкий систолический шум максимально во II межреберье по правой парастернальной линии и на верхушке. АД на обеих руках 155/90 мм рт. ст. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания. Над легкими перкуторно определяется легочный звук, при аускультации выслушивается везикулярное дыхание. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При обследовании в общем, биохимическом анализах крови, общем анализе мочи патологических изменений не обнаружено.

На ЭКГ, записанной при поступлении, зарегистрирован регулярный синусовый ритм с ЧСС 67-70 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии ЛЖ не определяются (рис. 1).

По результатам суточного мониторинга ЭКГ на фоне синусового ритма со средней ЧСС 68 уд/мин (минимальная ЧСС составила 54 уд/мин, максимальная – 102 уд/мин) отмечалась редкая желудочковая эктопическая активность, представленная тремя куплетами. В течение 96% времени мониторинга ЭКГ наблюдалось увеличение корригированного интервала QT >450 мс.

При выполнении ЭхоКГ в клинике было выявлено утолщение МЖП в среднем и базальном отделах – 1,8-2,1 см с сужением диаметра выносящего тракта ЛЖ до 1,5 см. Пиковый градиент давления на выносящем тракте ЛЖ составил 16 мм рт. ст. Отмечалась легкая дилатация левого предсердия (индекс объема левого предсердия – 35 мл/м^2), с легкой митральной недостаточностью, диастолическая дисфункция ЛЖ I типа (E/A 0,6; DecT 280 мс). Полость ЛЖ не увеличена, конечно-диастолический объем ЛЖ составил 99 мл. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная: фракция выброса 70%.

При проведении пациенту пробы Вальсальвы (сопротивление выдоху или натуживание) градиент на выносящем тракте ЛЖ увеличился до 75,1 мм рт. ст. (рис. 2).

Пациенту был установлен диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия с динамической обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Редкая парная желудочковая экстрасистолия (по данным суточного мониторинга ЭКГ). Сердечная недостаточность I ст. II функционального класса по NYHA.

Больному был назначен бисопролол в суточной дозе 2,5 мг, через трое суток доза была увеличена до 5 мг. Через неделю состояние пациента улучшилось: расширился объем физической активности – одышка появлялась при подъеме на 3-4-й этаж, перестали беспокоить перебои в работе сердца. На ЭКГ на фоне приема 5 мг бисопролола – синусовая брадикардия 53 в минуту, ритм регулярный. Электрическая ось сердца отклонена влево. Графика желудочковых комплексов была идентична таковой при исходной ЭКГ. При проведении ЭхоКГ в покое на фоне приема

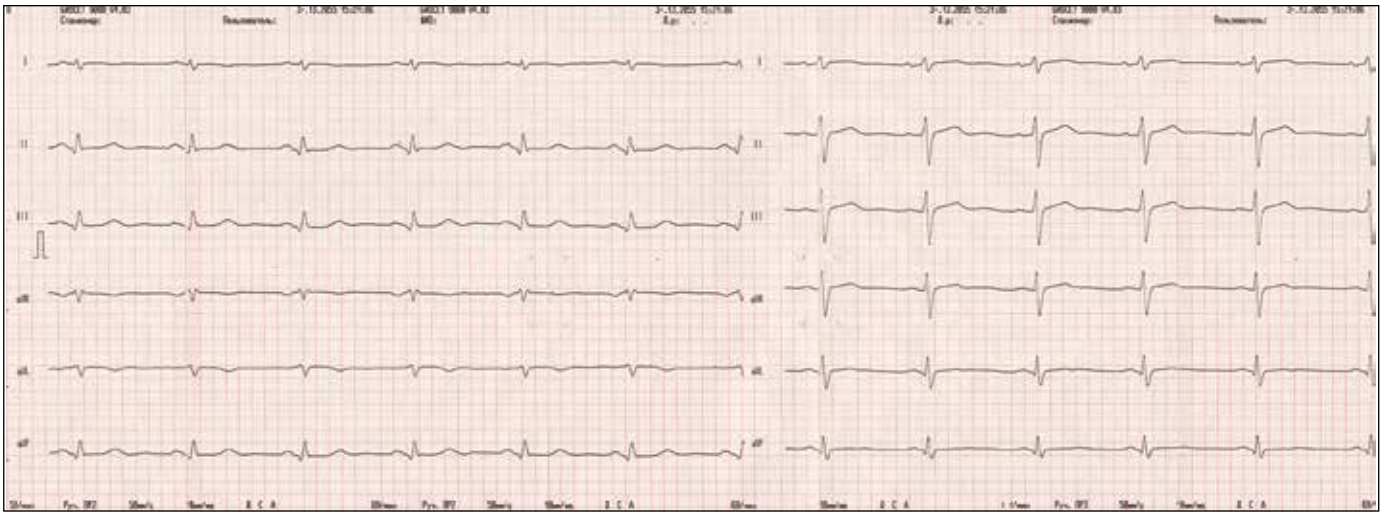


Рис. 1. ЭКГ пациента М. в 12 отведениях

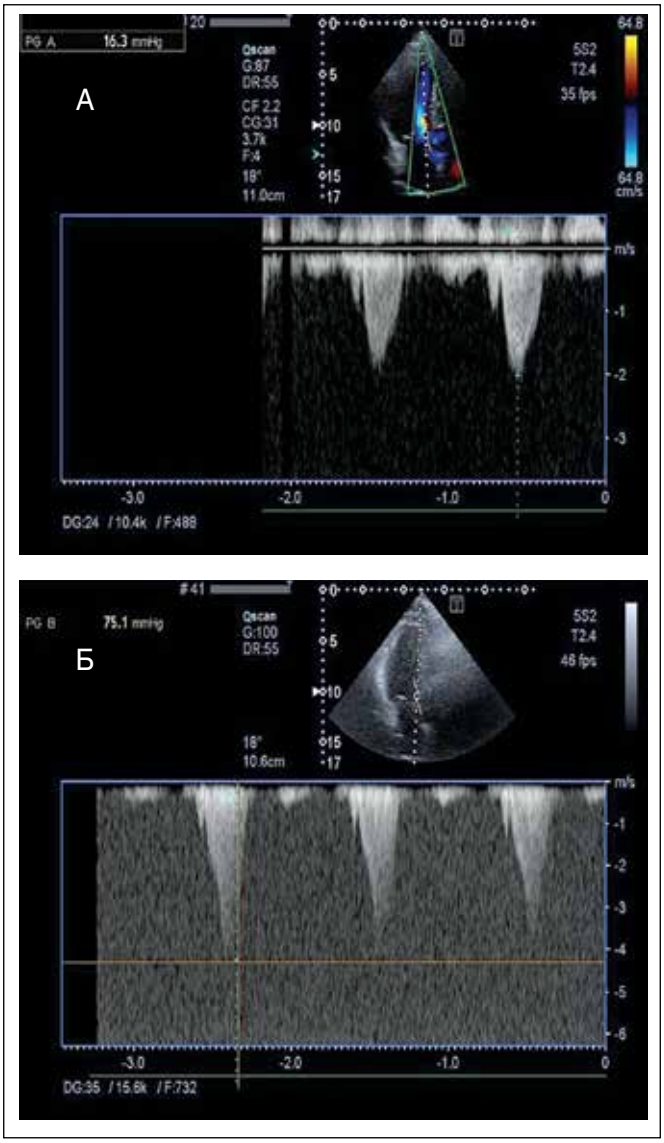


Рис. 2. ЭхоКГ в режиме постоянно-волнового допплера
А – максимальный градиент давления на выносящем тракте ЛЖ в состоянии покоя 16,3 мм рт. ст.;
Б – увеличение градиента давления при выполнении пробы Вальсальвы до 75,1 мм рт. ст.

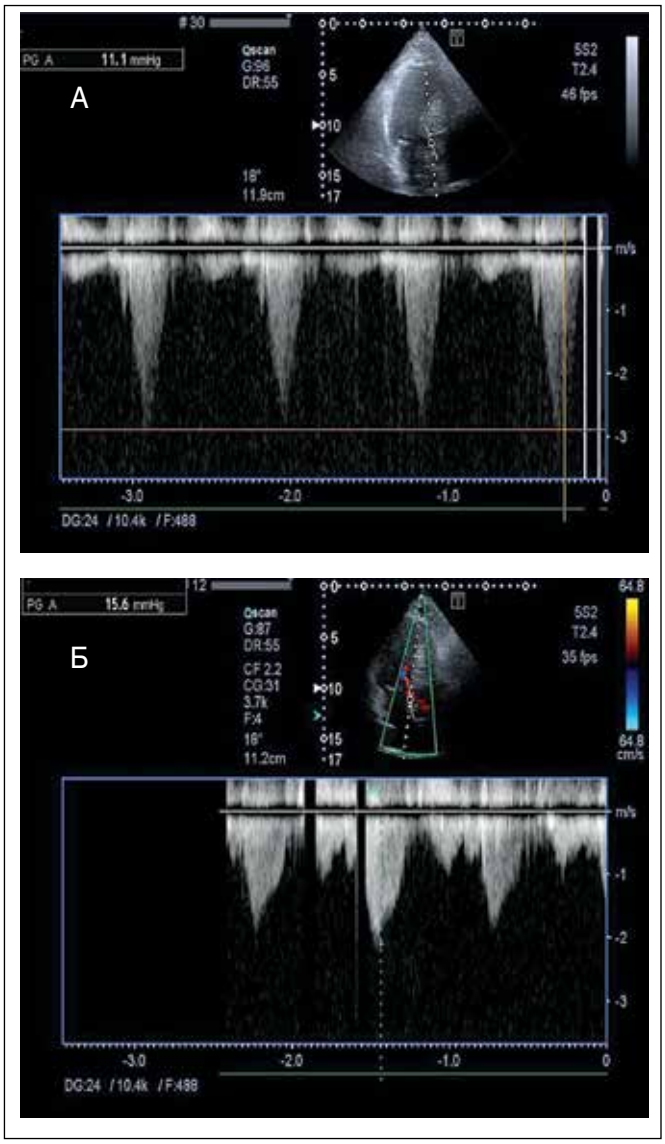


Рис. 3. ЭхоКГ в режиме постоянно-волнового допплера при выполнении стресс-ЭхоКГ на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг/сут
А – максимальный градиент давления на выносящем тракте ЛЖ в состоянии покоя 11,1 мм рт. ст.;
Б – при выполнении нагрузки в 100 Вт – 15,6 мм рт. ст.

5 мг бисопролола градиент давления на выносящем тракте ЛЖ уменьшился до 12 мм рт. ст.

С целью определения функционального резерва на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг/сут пациенту была выполнена стресс-ЭхоКГ в положении лежа на велоэргометре Angio (Lode, Голландия). Использовали стандартный протокол проведения теста с ДФН, критериями прекращения нагрузки при котором является достижение 85% от максимальной ЧСС или появление симптомов, требующих отмены ДФН. Тест начинали с нагрузки 25 Вт, каждая следующая ступень превышала предыдущую на 25 Вт; продолжительность каждой ступени составила 3 мин. В процессе исследования проводили постоянный мониторинг ЭКГ в 12 отведениях с записью видеопетель на 3-й минуте ступени в 25 и 75 Вт и на пиковой нагрузке. В конце 3-й минуты каждой ступени измеряли уровень АД.

Расчетная нагрузка составила 110 Вт, ЧСС – 130 уд/мин. Пациент выполнил нагрузку в 100 Вт (5,7 МЕТ) в течение 2 мин 14 с, достиг АД 150/80 мм рт. ст., ЧСС 89 уд/мин, ДП 116 усл. ед. Проба была прекращена по просьбе пациента из-за возникновения одышки, усталости в ногах. На ЭКГ ишемически значимого смещения сегмента ST не зарегистрировано. ЭхоКГ не выявила зон нарушения локальной сократимости, при этом градиент давления на выносящем тракте ЛЖ увеличился с 11,1 мм рт. ст. в состоянии покоя лишь до 15,6 мм рт. ст. на пике нагрузки (рис. 3).

При выписке пациенту разъяснены риски, связанные с курением, необходимость поддержания нормального индекса массы тела. Больному рекомендовано избегать интенсивной физической активности, осуществлять ежегодный контроль ЭКГ, ЭхоКГ, показан постоянный прием бисопролола в дозе 5-7,5 мг/сут под контролем ЧСС.

Патофизиологическое объяснение феномена динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ со временем претерпело изменения. Согласно исходной гипотезе утолщенная базальная часть МЖП во время систолы ЛЖ могла приводить к обструкции выносящего тракта, создавая эффект Вентури – «засасывание» митрального клапана в просвет выносящего тракта ЛЖ. Однако последующие исследования показали, что ускоренный парасептальный кровоток оказывал, скорее, «тянущий» эффект на вытянутый и смещенный митральный клапан, что толкало створки в выносящий тракт ЛЖ, вызывая явления его обструкции. Применение препаратов с отрицательным хронотропным и инотропным эффектами уменьшает скорость парасептального кровотока, таким образом, обусловливая снижение выраженности обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Описанный клинический случай демонстрирует важность проведения пробы Вальсальвы при подозрении на динамическую обструктивную форму ГКМП, а также эффективность оптимального медикаментозного лечения в снижении степени обструкции выносящего тракта ЛЖ. Бета-блокаторы являются препаратами первого выбора для пациентов с наличием обструкции выносящего тракта ЛЖ (или без нее), которые имеют симптомы одышки или недостаточную переносимость физических нагрузок. Бета-блокаторы снижают сократимость ЛЖ, уменьшают градиент на выносящем тракте ЛЖ, уменьшают потребность миокарда в кислороде и выраженность ишемии миокарда.

В рассматриваемом клиническом случае даже непродолжительный прием бисопролола в средней суточной дозе привел к нормализации максимального градиента давления на выносящем тракте при нагрузке, что способствовало расширению физической активности пациента, уменьшению одышки, улучшению общего самочувствия.

Следует отметить, что нередко для выявления динамической обструкции проводится нагрузка в виде приседаний, однако такой подход является неинформативным в диагностике обструкции выносящего тракта ЛЖ. Это, вероятно, связано со сложностью поиска оптимального ультразвукового окна сразу после выполнения нагрузки, а также диагностически непродолжительным приростом градиента давления на выносящем тракте, что может привести к получению ложноотрицательных результатов.

Согласно современным руководствам всем пациентам с ГКМП рекомендовано проведение 2D и допплеровского ЭхоКГ-исследования как в состоянии покоя, так и при проведении пробы Вальсальвы.

Список литературы находится в редакции. ■

Опубликованы первые данные европейского регистра кардиомиопатий в рамках программы EORP

P. Elliott, P. Charron, J.R.G. Blanes et al.

European Heart Journal (2016); 37: 164-173

Кардиомиопатии – гетерогенная группа заболеваний миокарда, которые повышают риск преждевременной смерти вследствие развития желудочковых аритмий или сердечной недостаточности (СН). Распространенность отдельных подтипов кардиомиопатий в популяции относительно невысокая, но вместе они представляют серьезную медицинскую проблему для европейской популяции.

В 2009 г. по инициативе Европейского общества кардиологов стартовал регистр EORP (EURObservational Research Programme) – многоцентровое обсервационное исследование, задачей которого является сбор эпидемиологической и клинической информации о кардиомиопатиях в разных европейских странах с целью выработки обоснованных рекомендаций для совершенствования диагностики и лечения этих состояний. В декабре 2014 г. завершилась первая пилотная фаза исследования с однолетним наблюдением пациентов на базе 27 клиник в 12 странах Европы (Великобритания, Германия, Греция, Дания, Испания, Италия, Нидерланды, Польша, Португалия, Финляндия, Франция, Чехия).

Результаты

В рамках пилотной фазы регистра проанализированы данные 1115 пациентов. Наиболее распространенным подтипом кардиомиопатий была гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП; n=681); за ней по частоте следовали дилатационная кардиомиопатия (ДКМП; n=346), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ; n=59) и рестриктивная кардиомиопатия (РКМП; n=29). Только 20% участников были первичными пациентами, у остальных кардиомиопатии были диагностированы задолго до включения в регистр. Семейный анамнез заболевания прослеживался у 423 обследованных (46,4%); у 56 пациентов (5%) наблюдались редкие патологические фенотипы, чаще всего амилоидоз. Медиана возраста больных на момент включения в регистр составила 54 года, на момент постановки диагноза – 46 лет. В гендерной структуре мужчины доминировали при всех подтипах кардиомиопатий, кроме РКМП, которую достоверно чаще диагностировали у женщин. Большинство пациентов на момент включения относились к I и II функциональным классам (ФК) по NYHA (n=813, 72,9%).

Наиболее частыми путями к постановке диагноза кардиомиопатий были симптомный дебют заболевания (56,1%) и семейный скрининг (15,1%). Симптомное течение было более характерным для ДКМП и РКМП. Первые проявления возникали в более молодом возрасте при АКПЖ (36,4±16,5 года) и в более позднем – при РКМП (54,2±21,2 года). Аритмические синкопе отмечались в дебюте заболевания у 139 пациентов (12,5%), чаще при АКПЖ. У 246 пациентов (22,1%) в семейном анамнезе зарегистрирована внезапная кардиальная смерть (ВКС), чаще при АКПЖ и ГКМП.

У 507 участников (45,5%) на этапе диагностического поиска выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, у 117 (10,6%) – эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). У 462 пациентов (41,4%) проводилось генетическое тестирование, и в половине случаев (n=236, 51,1%) была обнаружена мутация, послужившая причиной развития кардиомиопатии.

Что касается подходов к лечению, то постоянную медикаментозную терапию с применением одного и более препаратов получали практически все пациенты (n=1026, 92%). Чаще всего при всех кардиомиопатиях назначались бета-адреноблокаторы. Также при всех подтипах применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). У 283 пациентов (27,6%) применялись оральные антикоагулянты, включая 213 больных с фибрилляцией предсердий. Практически каждому третьему пациенту имплантировали постоянный кардиовертер-дефибриллятор (n=316, 28,3%). Больше всего устройств было имплантировано в группе АКПЖ.

Комментарий

Данный регистр по изучению кардиомиопатий является первым в Европе. Поскольку для участия были отобраны только высокоспециализированные клинические центры с большим опытом, полученные результаты не обязательно отражают реальную практику в разных европейских странах. Тем не менее пилотная фаза регистра была успешной и показала, что пациенты с подозрением на кардиомиопатию нуждаются в тщательном обследовании с участием разных специалистов и с применением специфических методов, включая МРТ и биопсию сердца. Также заслуживают внимания высокая частота семейных форм кардиомиопатий и важная роль генетического тестирования для

подтверждения диагноза и раннего начала лечения. Вместе с тем данные регистра указывают на недостаточное и неравномерное использование специальных диагностических методов. Так, МРТ сердца выполнялась менее чем в половине случаев, что свидетельствует о недостаточном внедрении этого метода даже в специализированных клиниках Европы, вероятно, в связи с высокой стоимостью. Две трети ЭМБ проводились в двух из 12 стран-участниц регистра.

Результаты в отношении медикаментозной терапии кардиомиопатий были ожидаемыми и в целом соответствуют ранее опубликованным данным. Неожиданным было то, что 32% пациентов с ГКМП постоянно принимали ИАПФ или БРА, хотя только 15% из них относились к III-IV ФК по NYHA. По-видимому, опытные специалисты кардиологических клиник считают, что при ранней постановке диагноза и эффективной профилактике ВКС для пациентов с ГКМП основной угрозой остается СН. Высокая частота установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, преимущественно в целях первичной профилактики ВКС при АКПЖ, может быть обусловлена отсутствием четких показаний к применению этого метода у данной категории больных. Вместе с тем 36% пациентов с АКПЖ имели ВКС в семейном анамнезе, что могло повлиять на решение врачей.

После успешного проведения пилотной фазы регистра EORP в сентябре 2014 г. стартовал долгосрочный европейский регистр кардиомиопатий, в котором запланировано участие большего количества стран и клинических центров, что поможет собрать больший объем информации об актуальных диагностических и терапевтических подходах.

Нестероидные АМР: многообещающие результаты доклинических и клинических исследований

P. Bramlage, S.L. Swift, M. Thoenes

European Journal of Heart Failure (2016); 18: 28-37

Доступные в настоящее время АМР – спиронолактон и эплеренон – продемонстрировали органопротекторные эффекты и способность улучшать клинические исходы у пациентов с СН, хронической болезнью почек (ХБП), первичным альдостеронизмом и гипертензией. Вместе с тем их широкое применение ограничено развитием побочных реакций, в первую очередь риском возникновения гиперкалиемии вследствие калийсберегающего эффекта. С целью минимизировать нарушения натрий-калиевого обмена и сохранить полезные кардиоваскулярные эффекты ведутся разработки АМР нового поколения с нестероидной химической структурой и улучшенными характеристиками распределения в тканях и рецепторной селективности.

Финеренон – новый мощный нестероидный АМР дигидропиридиновой структуры с избирательностью связывания с минералокортикоидными рецепторами в >500 раз выше, чем со стероидными. Доказано отсутствие взаимодействий финеренона с более чем 65 типами других рецепторов и ионных каналов. Финеренон демонстрирует одинаковое распределение в тканях сердца и почек, в отличие от традиционных АМР, которые в большей мере накапливаются в почках, что может усиливать их калийсберегающий эффект и повышать риск развития гиперкалиемии. У здоровых лиц период полувыведения финеренона в плазме крови составляет около 2 ч, что намного меньше, чем у спиронолактона (15 ч), и приближается к показателю эплеренона (4-6 ч).

В доклинических исследованиях на моделях артериальной гипертензии, постинфарктной СН, гиперальдостеронизма у животных финеренон продемонстрировал способность уменьшать гипертрофию миокарда, улучшать систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ), снижать уровень натрийуретических пептидов.

Финеренон изучался в клинических исследованиях I-IIb фаз. В 4-недельном исследовании ARTS у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) и ХБП финеренон в дозах 2,5 и 5 мг/сут в меньшей степени повышал сывороточный уровень калия по сравнению со спиронолактоном и без достоверных отличий показателей калиемии от таковых в группе плацебо. Менее выраженное влияние финеренона на уровень калия сохранялось у пациентов старше 75 лет и с тяжелой хронической СН – ХСН (III ФК по NYHA). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижалась только при применении самой высокой дозы (10 мг/сут), а в дозах 2,5 и 5 мг/сут финеренон практически не влиял на СКФ по сравнению с плацебо. На фоне приема финеренона наблюдалась тенденция к снижению концентрации натрийуретических пептидов.

Благоприятный профиль безопасности финеренона был также подтвержден в исследовании ARTS-DN у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и диабетической нефропатией. В исследовании ARTS-HF у пациентов с ухудшением СН

со сниженной ФВ на фоне СД 2 типа и ХБП финеренон в дозах 2,5-20 мг/сут продемонстрировал сопоставимую с эплереноном (25-50 мг/сут) способность снижать уровень NT-proBNP. Комбинированная конечная точка, включавшая смерть от любых причин, кардиоваскулярную госпитализацию или госпитализацию в связи с ухудшением СН, реже наступала в подгруппах пациентов, которые принимали финеренон в дозах 10 и 20 мг/сут, по сравнению с меньшими дозами и с группой эплеренона. Частота развития побочных эффектов не различалась между группами. Гиперкалиемия (>5,6 ммоль/л) чаще наблюдалась у пациентов, принимавших эплеренон (4,7%), чем во всех дозовых подгруппах финеренона (3,6-3,8%), кроме 20 мг/сут (6,3%).

Комментарий

Разработка финеренона – важный шаг в эволюции АМР от калийсберегающих диуретиков к сердечно-сосудистым средствам, улучшающим прогноз. Обобщенные данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что финеренон может обеспечивать эквивалентные органопротекторные эффекты при меньшем риске развития электролитных нарушений по сравнению с традиционными АМР. В исследованиях II фазы финеренон в дозе 5 мг/сут улучшал характеристики сердечных биомаркеров с таким же успехом, как спиронолактон в дозах 25-50 мг, подтвердив способность противодействовать процессам ремоделирования желудочков. В то же время финеренон в значительно меньшей степени, чем спиронолактон и эплеренон, влияет на функцию почек и уровень калия в крови. Особую практическую ценность представляют данные о том, что большинство побочных эффектов, связанных с приемом финеренона, были слабо выраженными. В настоящее время продолжается разработка других АМР с нестероидной структурой молекул, которые могут обеспечить существенный прогресс в контроле течения различных заболеваний, связанных с нарушением активности минералокортикоидных рецепторов.

Лечение антагонистами ренин-ангиотензиновой системы и смертность пациентов с СН и выраженной почечной недостаточностью

M. Edner, L. Benson, U. Dahlstrom, L.H. Lund

European Heart Journal (2015); 36: 2318-2316

Доказано, что у пациентов с СН со сниженной ФВ антагонисты ренин-ангиотензиновой системы (РАС), к которым относятся ИАПФ и БРА, снижают смертность и частоту госпитализаций. Однако пациенты с СН и выраженной почечной дисфункцией не включались в клинические исследования этих препаратов. Шведские ученые в проспективном когортном исследовании проверяли гипотезу о том, что антагонисты РАС также повышают выживаемость пациентов с СН и выраженной почечной недостаточностью.

Материалы и методы

Анализировались исходы у пациентов с ФВ ЛЖ ≤39% из шведского регистра ХСН (SwedeHF). Критериями тяжелой почечной дисфункции считали уровень креатинина >221 мкмоль/л и клиренс креатинина <30 мл/мин. Связь лечения с показателем смертности от всех причин оценивали в регрессионной модели Кокса с попарным подбором пациентов по возрасту и клиническим характеристикам, которые получали или не получали антагонисты РАС. Для проверки результата также был выполнен анализ с положительным контролем – у пациентов без выраженной почечной дисфункции.

Результаты

В период с 2000 по 2013 г. в регистр включили 24 283 пациента с ФВ ЛЖ ≤39%. Из них у 2410 (средний возраст 82 года, 45% женщин) отмечалась выраженная почечная недостаточность. 1602 пациента получали лечение антагонистами РАС, 808 – не получали. Анализ в попарно составленной когорте по 602 пациента, получавших и не получавших антагонисты РАС, показал, что применение и не применение этих препаратов ассоциировалось с уровнями однолетней выживаемости 55 и 45% соответственно. Относительный риск смерти при использовании антагонистов РАС составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,67-0,86; p<0,001). При анализе в группе положительного контроля у пациентов без почечной недостаточности (n=21873, средний возраст 71 год, 27% женщин) ОР смерти составил 0,79 (95% ДИ 0,72-0,86; p<0,001).

Вывод

У пациентов с СН и выраженной почечной недостаточностью применение антагонистов РАС ассоциируется с меньшей смертностью от всех причин.

Комментарий

Данное проспективное исследование, основанное на большом и качественном регистре пациентов

с ХСН, предоставило ценную информацию для оптимизации существующей практики лечения достаточно многочисленной категории пациентов с коморбидной почечной недостаточностью. Согласно действующим европейским рекомендациям применение ИАПФ и БРА противопоказано при уровне креатинина ≥221 мкмоль/л или при расчетной СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м^2 в связи с отсутствием доказательств безопасности (поскольку пациенты с такими показателями исключались из всех крупных исследований). Несмотря на это, 2/3 больных с выраженной почечной недостаточностью из числа включенных в шведский регистр и в обсуждаемое исследование получали терапию ИАПФ (67%), БРА (31%) или препаратами обоих классов (2%) с достижением ≥50% целевых доз в половине случаев. Авторы смогли продемонстрировать, что выживаемость в течение 1 года у этих пациентов практически не отличается от аналогичного показателя в когорте с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. Это очень важный и обнадеживающий результат. Также заслуживает внимания более старший средний возраст пациентов с почечной недостаточностью относительно общей когорты (82 против 71 года), но даже при ХБП 4-5 стадий возраст не влиял на результаты анализа выживаемости на фоне приема антагонистов РАС. Основной результат также сохранялся в разных клинических подгруппах пациентов, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД. Результаты исследования указывают на то, что выраженная почечная дисфункция не должна оставаться противопоказанием к назначению ИАПФ или БРА пациентам с симптомной ХСН. При условии тщательного мониторирования функции почек и электролитов крови (особенно на этапе титрации дозы) терапия антагонистами РАС у данной категории больных может быть безопасной и эффективной.

Альгинат-гидрогелевые имплантыЛЖ – новый метод лечения пациентов с далеко зашедшей ХСН: результаты исследования AUGMENT-HF

S.D. Anker, A.J.S. Coats, G. Cristian et al.

European Heart Journal (2015); 36: 2297-2309

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании AUGMENT-HF изучались эффективность и безопасность нового инвазивного метода модификации характеристик ЛЖ путем внутримиокардиальных инъекций альгинат-гидрогеля.

Материалы и методы

Альгинат-гидрогель – нейтральный материал для формирования постоянных имплантов непосредственно в толще сердечной мышцы. Импланты образуют каркас, изменяющий форму и размеры дилатированного ЛЖ. Вмешательство выполняется через ограниченный латеральный торакотомический доступ.

В исследование включали пациентов с далеко зашедшей ХСН, которых рандомизировали в две группы: 1) альгинат-гидрогелевые инъекции (n=40) на фоне стандартной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ); 2) только ОМТ (группа контроля, n=38). Первичной конечной точкой служило изменение пикового потребления кислорода через 6 мес по сравнению с исходным. Также анализировалось влияние лечения на вторичные конечные точки (результаты теста 6-минутной ходьбы, изменение ФК СН по NYHA) и оценивалась безопасность вмешательства.

Результаты

Включенные пациенты (средний возраст 63±10 лет) имели ФВ ЛЖ 26±5%, средний показатель пикового VO_2 – 12,2±1,8 мл/кг/мин; 74% из них были отнесены к III ФК по NYHA. У 35 пациентов было успешно выполнено вмешательство по внедрению альгинат-гидрогелевых имплантов. Медиана пребывания в отделении интенсивной терапии составила 2 дня, длительность госпитализации – 15 дней. Постоперационная 30-дневная летальность составила 8,6% (3 смерти). При повторных нагрузочных тестах через 6 мес отмечалось достоверное улучшение показателя пикового VO_2 в среднем на 1,24 мл/кг/мин по сравнению с результатами в группе контроля (95% ДИ 0,26-2,23; p=0,014). В группе инъекций альгинат-гидрогеля также достоверно увеличились дистанция 6-минутной ходьбы и ФК по NYHA по сравнению с контрольной группой (p<0,001 для обеих переменных). Через 6 мес 84% пациентов основной группы и только 26% пациентов контрольной группы были отнесены к I-II ФК. Эхокардиографические показатели достоверно не различались между группами. Также не выявлено достоверного влияния лечения альгинат-гидрогелем на качество жизни пациентов, оцениваемое по Канзасскому опроснику кардиомиопатий (KCCQ), хотя общие оценки самочувствия улучшились у 55% пациентов основной группы по сравнению с 28% в контрольной (p=0,019).

Выводы

Метод альгинат-гидрогелевых инъекций на фоне стандартной терапии у пациентов с далеко зашедшей ХСН более эффективно по сравнению с только стандартной медикаментозной терапией улучшал толерантность к нагрузкам и симптомы. Результаты AUGMENT-HF подтвердили первоначальную гипотезу и открывают перспективу для проведения основного исследования.

Комментарий

Известно, что патологическое ремоделирование камер сердца при ХСН ассоциируется с худшими клиническими исходами. Поэтому концепция вмешательства, направленного непосредственно на изменение формы несостоятельного ЛЖ, представляется очень перспективной. Предварительные эксперименты на животных подтвердили, что альгинат-гидрогелевые импланты могут улучшать структуру и функцию ЛЖ, предположительно за счет уменьшения растяжения стенки желудочка и подавления механизмов прогрессирования ХСН, индуцированных перерастяжением. Исследование AUGMENT-HF, как и другие подобные исследования для проверки гипотезы, не планировалось достаточно мощным по выборке, чтобы показать влияние нового метода лечения на твердые конечные точки – смертность и частоту госпитализаций. Вместо этого оценивались суррогатные маркеры эффективности – результаты нагрузочных тестов. Влияние на первичную конечную точку подтвердилось: в течение 6 мес после вмешательства продемонстрирован достоверный прирост показателя пикового потребления кислорода, что сопровождалось важными клиническими улучшениями – увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, улучшением самооценки пациентами своего состояния и переходом их в низшие ФК СН. Вместе с тем не отмечалось ни положительных изменений структуры и функции ЛЖ (по данным эхокардиографии), ни улучшения качества жизни пациентов при более формальной оценке (KCCQ), что вызывает некоторые сомнения ввиду того, что изучавшееся вмешательство позиционируется именно как улучшающее структурно-функциональные параметры сердца. Тем не менее положительные основные результаты AUGMENT-HF подтверждают состоятельность концепции и открывают перспективы для новых исследований. На другой чаше весов – риски, связанные с хирургическим вмешательством, включая раннюю постоперационную летальность. Однако, учитывая, что прогноз при ХСН хуже, чем при многих формах рака, можно считать оправданным проведение исследований новых инвазивных методов лечения, которые ценой некоторого перипроцедурного риска могут существенно улучшать долгосрочные исходы.

Влияние статинов на частоту госпитализаций по поводу СН и смертность вследствие СН: метаанализ неопубликованных результатов крупных исследований

D. Preiss, R.T. Campbell, H.M. Murray et al.

European Heart Journal (2015); 36: 1536-1546

Терапия статинами улучшает прогноз у пациентов с ИБС, эффективно предотвращая как первичные, так и повторные инфаркты миокарда (ИМ), но влияние на частоту развития СН и смертность от СН изучено не достаточно. Целью данного метаанализа было собрать и проанализировать данные о частоте основных событий, связанных с СН, в крупных исследованиях статинов.

Материалы и методы

В базах данных Medline, EMBASE и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований выполнен поиск опубликованных рандомизированных исследований статинов с 1994 по 2014 г. У авторов исследований запрашивались протоколы и дополнительные неопубликованные результаты. В анализ включали только исследования с выборками >1000 пациентов и сроками наблюдения >1 года, в которых статины назначались для первичной или вторичной профилактики лицам без диагноза СН. В статистическом анализе изучали влияние терапии статинами на частоту первичных госпитализаций в связи с развитием нефатальной СН, смертность от СН и комбинированную конечную точку (первая госпитализация по поводу СН или смерть от СН). Также отдельно анализировали зависимость частоты событий, связанных с СН, от наличия или отсутствия перенесенного ИМ в период проведения исследований, исключая случаи развития СН в первые 30 дней после инфаркта.

Результаты

В основной анализ включили ранее неопубликованные данные 132 568 пациентов (средний возраст 63 года, 29% женщин), которые участвовали в 17 исследованиях статинов со средней длительностью наблюдения 4,3 года. Исследования были преимущественно

высокого методологического качества. За 1 год лечения статинами было достигнуто снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 0,97 ммоль/л. По данным 16 исследований, частота развития нефатального ИМ снизилась на фоне терапии на 26%. Согласно результатам 17 исследований частота первичных госпитализаций в связи с развитием нефатальной СН снизилась на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84-0,97). В 14 исследованиях были получены данные о случаях смерти вследствие СН. Терапия статинами не влияла на смертность по причине СН (ОР 0,97; 95% ДИ 0,80-1,17). Частота достижения комбинированной конечной точки (госпитализация или смерть вследствие СН) на фоне приема статинов уменьшилась на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,85-0,99). Только в 10-15% случаев наступлению комбинированной конечной точки или госпитализации по поводу СН предшествовал нефатальный ИМ, который развивался у пациента во время исследования. Эффекты статинов в отношении исходов, связанных с СН, не зависели от того, перенес пациент ИМ или нет.

Выводы

По данным проанализированных клинических исследований, терапия статинами в течение 4,3 года умеренно снижает риск госпитализаций по поводу развития СН, а также частоту комбинированного исхода – госпитализаций или смерти по причине СН.

Комментарий

Поскольку ИБС является основной причиной развития СН, логично предположить, что терапия статинами уменьшает не только риск развития ИМ, но и частоту новых случаев СН. В данном метаанализе подтвердился умеренный эффект статинов в отношении частоты госпитализаций по поводу новых случаев СН, но не в отношении смертности вследствие СН. Частота комбинированной конечной точки снизилась преимущественно за счет уменьшения частоты госпитализаций. Следует отметить, что эффективность статинов могла быть занижена в связи с невозможностью учета повторных госпитализаций, а также ввиду различий критериев СН, применявшихся в исследованиях. Хотя в анализируемых исследованиях отмечено существенное снижение уровня холестерина ЛПНП, что сопровождалось столь же существенным снижением частоты нефатальных ИМ, эти эффекты не имели связи с частотой развития СН и госпитализаций по поводу СН. Тот факт, что влияние статинов на исходы, ассоциированные с СН, не зависели от того, перенес пациент ИМ в ходе исследования или нет, не стал неожиданностью, поскольку эффект статинов можно оценить только через 6-12 мес терапии. Отсутствие влияния статинов на смертность от СН также вполне ожидаемо, поскольку причины и механизмы развития СН и смерти от СН могут значительно различаться. Профилактика развития СН и лечение пациента с уже существующей СН для предотвращения преждевременной смерти требуют разных подходов. Тем не менее этот метаанализ подтвердил, что, назначая терапию статинами, можно достичь снижения риска возникновения СН.

Употребление алкоголя и риск развития СН: дозозависимый метаанализ проспективных исследований

S.C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk

European Journal of Heart Failure (2015); 17; 367-373

Обоснование

Наиболее частыми причинами развития СН являются ИБС, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии. С развитием СН также ассоциируются ожирение, СД, курение и длительное употребление алкоголя. Последнее может оказывать кардиотоксическое влияние и приводить к формированию «алкогольной» кардиомиопатии, а следовательно, и к развитию СН. В то же время известно, что умеренное употребление алкоголя (в малых или в средних дозах) может оказывать благоприятное влияние и снижать риск развития таких сердечно-сосудистых событий, как ИБС, ишемический инсульт, а также уменьшать риск возникновения СН. Доказано, что употребление алкоголя ассоциируется с увеличением риска возникновения нарушений сердечного ритма.

Цель исследования – проведение метаанализа результатов проспективных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между употреблением алкоголя и риском развития СН.

Характеристики пациентов, методы и организация исследования

Анализировались результаты исследований, занесенных в базу данных PubMed, которые проводились в период с января по сентябрь 2014 г. Критериями включения в метаанализ были: 1) проспективные исследования; 2) употребление алкоголя; 3) исход СН

(госпитализация) и/или смерть; 4) отсутствие СН в популяции; 5) наличие данных в исследовании о расчетах ОР (RRs) с 95% ДИ (CIs), скорректированным по крайней мере относительно возраста. В анализ были включены 8 исследований с общим количеством пациентов 202 378 и 6211 случаями развития СН: пять исследований были проведены в США, одно – в США и Канаде, два – в странах Европы. В одном из исследований участвовали только мужчины, в остальных – и мужчины, и женщины. Только в двух исследованиях были проведены сравнительные расчеты в зависимости от пола пациентов.

Результаты

Было установлено, что употребление алкоголя в небольших дозах (7 порций в неделю) ассоциируется со снижением риска развития СН на 17%.

Комментарий

Ранее была установлена J-образная зависимость между употреблением алкоголя и показателями сердечно-сосудистой смертности, смертности в результате инсульта и показателями общей смертности.

В настоящем метаанализе продемонстрирована нелинейная зависимость между количеством употребляемого алкоголя и риском развития СН.

Одним из возможных объяснений данного феномена является обнаруженное ранее повышение уровня HDL холестерина, аполипопротеина А1 и адипонектина при употреблении алкоголя в умеренных и средних дозах. Эти позитивные изменения позволили ассоциировать умеренное употребление алкоголя со снижением риска развития ИБС, а следовательно, и СН. Кроме того, известно, что употребление алкоголя в небольших количествах может приводить к снижению активности оксидативного стресса, позитивно влиять на процессы коагуляции, образование фиброза и эндотелиальную дисфункцию, улучшать чувствительность тканей к инсулину. Все это может лежать в основе уменьшения риска развития СН у лиц, употребляющих алкоголь в небольших и средних дозах.

Однако при обсуждении результатов данного метаанализа следует принять во внимание тот факт, что большинство включенных в него работ были обсервационными и количество употребляемого алкоголя измерялось лишь однократно в начале исследований. Кроме того, в большинстве выбранных исследований не изучалась степень влияния больших доз алкоголя на риск развития СН. Лишь в одной из работ была выделена верхняя граница дозы употребляемого алкоголя – 3 порции в день. Еще одним лимитирующим фактором является отсутствие данных о длительности употребления алкоголя пациентами. Поэтому делать выводы и рекомендовать употребление алкоголя в умеренных и средних дозах для уменьшения риска развития СН представляется несколько преждевременным. Изучение данного вопроса требует проведения более детально спланированных исследований с учетом национальных особенностей употребления алкоголя.

Потребление фруктов, овощей и риск развития СН

S. Rautiainen, E.B. Levitan, M.A. Mittleman, A. Wolk

European Journal of Heart Failure (2015); 17: 20-26

В многочисленных исследованиях показана польза от обогащения рациона фруктами и овощами для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС и инсульты. В то же время лишь в нескольких работах изучалась связь пищевых привычек с развитием СН. Целью данного проспективного популяционного исследования было изучить ассоциацию между частотой потребления фруктов и овощей и заболеваемостью СН (включая диагноз СН как причину госпитализации или смерти) у женщин среднего и пожилого возраста в шведской популяции.

Материалы и методы

Исследование проводилось в когорте жительниц центральных районов Швеции, набранной с 1987 по 1990 г. при выполнении маммографии. В 1997 г. в когорте насчитывалось 56 030 женщин. Им были разосланы опросники, содержащие подробные вопросы относительно образа жизни и диетических предпочтений, включая факторы, имеющие отношение к развитию СН. Опросник заполнили 38 984 женщины (70%). Эти данные послужили исходными при последующем проспективном наблюдении когорты. После исключения женщин с диагнозами рака, ИМ, стенокардии, инсульта и СН остальную часть когорты (n=34319) наблюдали с 1998 по 2012 г. Относительный риск развития СН для каждой из пяти категорий потребления фруктов и овощей вычисляли в модели пропорциональных рисков Кокса с поправками на другие значимые факторы – возраст, статус курения, индекс массы тела, уровень образования, физической активности и потребление других продуктов питания.

Результаты

За период наблюдения в среднем 12,9 года (442 348 человеко-лет) был зафиксирован 3051 случай развития СН. Женщины, которые сообщили о высоком уровне потребления фруктов и овощей, были моложе, получали лучшее образование, реже были курильщиками и чаще употребляли пищевые добавки. У женщин высшего квинтиля по потреблению фруктов и овощей (≥6,9 порции в день) по сравнению с низшим квинтилем (≤2,8 порции в день) на 20% реже развивалась СН (95% ДИ 10-30). В ходе анализа ассоциаций для фруктов и овощей по отдельности не было выявлено значимых различий в частоте развития СН среди женщин высшего (≥2,6 порции в день) и низшего (≤0,8 порции в день) квинтилей по потреблению фруктов (ОР 0,94; 95% ДИ 0,83-1,07). В отношении потребления овощей обратная зависимость подтвердилась: ОР развития СН составил 0,83 (95% ДИ 0,73-0,95) для высшего квинтиля (≥4,5 порции в день) по сравнению с низшим квинтилем (≥1,7 порции в день).

Дополнительный графический анализ, во время которого изучалась форма зависимости частоты СН от уровня потребления фруктов и овощей, подтвердил нелинейную ассоциацию. Наименьший риск развития СН отмечался при потреблении ≥5 порций в день без дальнейшего снижения заболеваемости по мере роста потребления.

Также анализировали влияние отдельных видов фруктов и овощей. Заболеваемость СН была на 10% меньше среди женщин, в рацион которых входили яблоки и груши (95% ДИ 4-21%; p=0,05 для тенденции). Употребление ≥1 порций ягод в день ассоциировалось с 29% снижением риска развития СН (95% ДИ 11-43%; p=0,008 для тенденции) по сравнению с женщинами, которые не употребляли ягоды. В отношении бананов и цитрусовых значимые ассоциации не выявлены. Среди овощей наибольший вклад в снижение риска СН вносило потребление ≥1 порций зеленых листовых овощей (14% снижение; 95% ДИ 0-26%; p=0,005 для тенденции). Вместе с тем авторы отметили, что этот анализ носил эксплоративный характер и включал множество переменных, поэтому результаты в отношении роли отдельных продуктов следует интерпретировать с осторожностью.

Выводы

В данном проспективном исследовании на большой женской популяции отмечена обратная зависимость между количеством фруктов и овощей в рационе питания и частотой развития СН. Основные результаты поддерживают рекомендацию употреблять не менее пяти порций фруктов и овощей в день.

Уровень гликозилированного гемоглобина и смертность пациентов с СД и СН

D.H.J. Elder, J.S.S. Singh, D. Levin et al.

European journal of Heart Failure (2016); 18: 94-102

По данным популяционных исследований, распространенность СД 2 типа среди пациентов с ХСН составляет от 11 до 28%. Остается открытым вопрос относительно оптимального гликемического контроля у пациентов с этой коморбидностью. Польза от интенсивного снижения уровня глюкозы как меры профилактики микрососудистых осложнений диабета убедительно доказана, в то время как в некоторых исследованиях показано, что усиленная сахароснижающая терапия может ассоциироваться с худшими макроваскулярными исходами. Для пациентов с СН и СД 2 типа вопрос гликемического контроля имеет особое значение не только в связи с тем, что это сочетание существенно повышает риск неблагоприятного исхода, но и потому, что наличие ХСН ограничивает выбор сахароснижающих средств.

Целью данного исследования было изучить взаимосвязь между уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и исходами в большой когорте пациентов с СД 2 типа и ХСН.

Материалы и методы

Ретроспективное обсервационное когортное исследование проводилось с января 1993 г. по март 2010 г. в г. Tayside (Шотландия) с населением 400 тыс. жителей. Для включения в анализ из медицинских баз данных отбирали информацию о пациентах с СД 2 типа, у которых после постановки диагноза диабета развивалась ХСН и были доступными результаты измерений уровня HbA_{1c}.

Особенностью этого исследования было то, что применялся показатель средневзвешенного во времени уровня HbA_{1c}, который учитывает не только сами значения HbA_{1c}, полученные в разное время у одного пациента, но и длительность периодов между измерениями, в течение которых наблюдались определенные концентрации. Этот показатель более точно отражает естественные колебания гликемии и позволяет проследить взаимосвязь с исходами.

Результаты

В анализ включили данные 1447 пациентов с СД, у которых впоследствии развилась СН и были доступными результаты измерений уровня $HbA_{1c.}$ За период наблюдения с медианой 2,8 года зафиксировано 826 (57%) смертей от всех причин. Регрессионная модель Кокса с поправками на другие значимые предикторы продемонстрировала U-образную зависимость смертности от уровня HbA_{1c}. Самые низкие и самые высокие значения HbA_{1c} достоверно ассоциировались с повышенным риском смерти по сравнению с исходами в подгруппах средних значений (7,1-8,0%). При HbA_{1c} <6,0% ОР составил 2,5 (95% ДИ 1,8-3,4); в подгруппе 6,1-7,0% – 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7); в подгруппе 8,1-9,0% – 1,3 (95% ДИ 1,0-1,6); в подгруппе >9,0% – 1,8 (95% ДИ 1,4-2,3).

С целью более тщательного изучения этой U-образной ассоциации был выполнен дополнительный анализ, в котором сравнивали данные в подгруппах самых низких значений HbA_{1c} (<7%) у пациентов, которым было рекомендовано только соблюдение диеты, и у тех участников, которые получали медикаментозную сахароснижающую терапию. В группе медикаментозной терапии уровень HbA_{1c} достоверно снизился после постановки диагноза ХСН, что указывало на усиление врачами сахароснижающей терапии. Второй результат этого анализа был неожиданным: у больных, получающих сахароснижающую терапию, смертность была выше, чем у пациентов, соблюдающих диету (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2-2,0).

Далее была изучена взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и смертностью в группах медикаментозной терапии и диеты по отдельности. U-образный характер зависимости сохранялся в группе медикаментозной терапии, но отсутствовал у пациентов, соблюдающих диету. Это еще раз подтверждает, что повышенная смертность у пациентов с низкими значениями HbA_{1c} является прямым следствием медикаментозной терапии диабета.

Отдельный анализ в группе медикаментозной терапии показал, что прием метформина защищал пациентов от неблагоприятного исхода (ОР 0,75; 95% ДИ 0,61-0,93), чего не наблюдалось при приеме секретагогов (таких как производные сульфонилмочевины) или инсулинотерапии.

Выводы

У пациентов с СД 2 типа и ХСН наблюдается U-образная зависимость общей смертности от уровня HbA_{1c} с самым низким риском смерти при умеренном гликемическом контроле (HbA_{1c} 7,1-8,0%). Риск неблагоприятного исхода увеличивается как при высоких, так и при чрезмерно низких значениях HbA_{1c}. Сахароснижающая терапия с низким риском развития гипогликемии (метформин), но не с использованием секретагогов и инсулина, ассоциируется с некоторым снижением общей смертности. Полученные результаты еще раз указывают на необходимость пересмотра подходов к терапии и целевых значений HbA_{1c}, к которым следует стремиться у этой сложной категории пациентов.

Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа при СН: распространенность и лечение

U. Kuhl, D. Lassner, N. Wallaschek et al.

European Journal of Heart Failure (2015); 17; 9-19

Обоснование

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) недавно был классифицирован как два разных биологических вида (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), которые значительно различаются по своим биологическим, иммунологическим и молекулярным свойствам. Оба типа вируса относятся к цитомегаловирусам человека и как первичная инфекция характеризуются очень длительным латентным периодом и наличием в сыворотке более чем у 90% взрослого населения. ВГЧ-6Б обычно приобретается в течение первых 2 лет жизни, а ВГЧ-6А – в более старшем возрасте, и его распространенность до конца не выяснена.

Герпесвирусы человека 6 типа – лимфотропные вирусы, которые инфицируют широкий спектр типов клеток, в том числе эндотелия сосудов. ВГЧ-6 может персистировать в тканях головного мозга, миокарда, в гепатоцитах и обнаруживаться только с помощью биопсии или при аутопсии. При этом вирус трудно выделить из периферической крови, а у многих пациентов выделение генома данного вируса практически невозможно. Относительно недавно с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) ВГЧ-6 был обнаружен в миокарде больных с миокардитом и ДКМП.

Заслуживает особого внимания способность ВГЧ-6 интегрировать свой геном в теломеры хромосом человека, что обеспечивает возможность передачи ВГЧ-6 эмбриону. В настоящее время хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (ciHHV-6) определяется у 0,2% жителей Японии и у 0,85% населения Великобритании и США соответственно, и частота его выявления увеличивается до 3,3% у госпитализированных пациентов. Однако

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками[1]

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ[2]
- Не викликає ефекту рикошету[2]
- Посилює дію петльових діуретиків[2]

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

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

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

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

патогенетическая роль ВГЧ-6 в развитии патологии миокарда и возможность терапевтического воздействия на данный тип вируса остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучить распространенность, особенности повреждения и возможность терапевтического воздействия на ВГЧ-6 у пациентов с кардиальной патологией.

Материалы и методы

Проспективно обследованы 1656 пациентов, которым, после исключения ИБС с помощью ангиографии, проводилась ЭМБ в период между 2003 и 2010 гг. У всех больных отмечалось развитие клинических симптомов СН неясной этиологии. У 1192 пациентов клинически подозревался миокардит, а у 464 – идиопатическая ДКМП. Всем больным проводили ЭМБ и катетеризацию правых отделов сердца по стандартной методике. Для выявления вируса использовали метод ПЦР/обратной транскрипции – ПЦР (RT-ПЦР). Гистологические препараты исследовали в соответствии с Далласскими критериями и с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов. ИГХ-окрашивание белков ВГЧ-6 проводили с использованием ВГЧ-6-специфических моноклональных антител, специфичных для белка вириона p101 (ВГЧ-6Б) и гликопротеина 60/110 (ВГЧ-6А/Б). Для изучения особенностей миокардиального повреждения использовали электронную микроскопию, а для визуализации генома ВГЧ-6 в периферических мононуклеарах крови – метод флюоресценции и гибридизации in situ. У 6 пациентов наряду с симптоматическим лечением СН проводили терапию ганцикловиром и валганцикловиром. В первые 10 дней доза ганцикловира составляла 5 мг каждые 12 ч внутривенно, а в последующие 6 мес применяли валганцикловир в суточной дозе 900 мг перорально. Всех больных обследовали с помощью эхокардиографии. Также были изучены образцы сыворотки крови у родственников первой степени родства.

Результаты

Была выявлена высокая распространенность ВГЧ-6 в ткани миокарда у пациентов с симптомами СН. ВГЧ-6 был обнаружен в миокарде 17,4% больных с клинически подозреваемым миокардитом и у 14% пациентов с идиопатической ДКМП. Большинство (95%) этих больных были инфицированы ВГЧ-6Б.

У 14 ciHHV-6 пациентов в миокарде были обнаружены копии (транскрипты) вирусной мРНК, а в эндотелиальных клетках сосудов – CiHHV-6 вирионы (P1-P3). С помощью ИГХ-методов было выявлено наличие частиц ВГЧ-6А в цитоплазме кардиомиоцитов.

Для изучения гипотезы о том, что реактивация ciHHV-6 ответственна за развитие кардиальных симптомов 6 пациентам с выраженными симптомами СН, которым расходы на лечение покрывались медицинской страховкой, было проведено лечение ганцикловиром.

Это противовирусное лечение привело к исчезновению вирусных транскриптов (маркеров активной ВГЧ-6 репликации), что совпало с быстрым улучшением клинической симптоматики. Персистирование признаков воспаления в миокарде после лечения было обнаружено только у пациентов с ВГЧ-6А. Экспериментальные исследования показали, что именно данный генотип (А) ВГЧ-6 может сохраняться и вызывать воспаление при отсутствии репликации самого вируса через регуляцию хемокинов CCL5, CCL2, CXCL10 и CCL1.31. Улучшение клинических симптомов у всех 6 больных совпало с исчезновением транскриптов мРНК ВГЧ-6. Вместе с тем у одного ciHHV-6Б и двух ciHHV-6А пациентов отсутствие симптомов сохранялось до 12 мес после лечения, однако в дальнейшем симптомы возобновились. У трех других больных повторное ухудшение клинических симптомов было отмечено через 4 недели после окончания курса терапии.

У трех пациентов клинические симптомы (кардиалгия, диспноэ, усталость и т.д.) появились через несколько дней после прекращения противовирусной терапии. Эти больные нуждались в проведении постоянной и более интенсивной противовирусной терапии для предупреждения рецидива. У пациентов, не получающих длительного противовирусного лечения, симптомы СН и дисфункция миокарда рецидивировали на протяжении длительного периода и ассоциировались с возвратным повышением уровня мРНК ВГЧ-6. При обследовании ближайших родственников было обнаружено наличие копий ВГЧ-6 в количестве >105 ДНК копий/μg у некоторых из них в трех обследованных семьях. У пяти родственников из ciHHV-6 семей выявлено развитие симптомов СН, а у 11 – наличие кардиальных жалоб. В одной семье был документирован случай внезапной смерти в молодом возрасте.

Выводы

Репликация вируса в ткани сердца ciHHV-6 подтверждает, что именно ciHHV-6 реактивация является причиной персистирования симптомов

СН у таких пациентов. Проведение противовирусного лечения является эффективным и способствует уменьшению количества не только вирусных транскриптов, но и клинических симптомов СН.

Комментарий

В настоящем исследовании были продемонстрированы особенности ВГЧ-6-инфекции у кардиальных больных.

Наличие копий ВГЧ-6 не только ассоциировалось с признаками активного воспаления в миокарде, но и было выявлено у больных с идиопатической ДКМП. Более того, копии ВГЧ-6 были обнаружены у некоторых членов семей как с выраженными признаками СН, так и с незначительными проявлениями кардиальных симптомов. Впервые была продемонстрирована различная эффективность противовирусного лечения в зависимости от генотипа ВГЧ-6. Так, несмотря на проводимое лечение, персистирование признаков воспаления в миокарде было выявлено только у пациентов с ВГЧ-6А.

Разная эффективность и необходимость в применении различных по длительности схем противовирусной терапии позволяют предполагать, что улучшение клинических симптомов нельзя ассоциировать лишь с исчезновением транскриптов мРНК ВГЧ-6. По всей видимости, существуют и другие механизмы, которые могут ослаблять эффекты терапии и приводить к рецидивированию СН. Результаты других исследований свидетельствуют, что патогенетическое значение может иметь развитие иммунных, и особенно аутоиммунных механизмов, как по клеточному, так и по гуморальному типу. На определенном этапе, даже при отсутствии активной вирусной инфекции, эти нарушения со стороны иммунной системы выходят на первый план и лежат в основе персистирования миокардиального повреждения. Возможно, проведение дальнейших исследований эффектов противовирусной терапии у таких пациентов с определением наличия или элиминации вируса, а также изучением особенностей нарушений иммунного статуса и активности и направленности аутоиммунных реакций позволит не только более детально определить алгоритмы лечения, но и спрогнозировать эффективность проводимой терапии.

Подготовили ***Дмитрий Молчанов и Дмитрий Рябенко***

Резолюция совета экспертов от 15 июня 2016 г. в отношении профилей эффективности и безопасности инновационных пероральных антикоагулянтов у кардиологических пациентов высокого риска и значения результатов исследований ривароксабана в реальной клинической практике

Рабочая группа

Васильева Лариса Ивановна (г. Днепропетровск) – доцент кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», к. мед. н.

Воронков Леонид Георгиевич (г. Киев) – руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, д. мед. н., профессор.

Гетьман Таисия Вячеславовна (г. Киев) – старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, к. мед. н.

Голобородько Борис Иванович (г. Одесса) – заведующий отделением интенсивной терапии кардиологического профиля, заместитель главного врача Городской клинической больницы № 3 по кардиологии, к. мед. н.

Дзяк Георгий Викторович (г. Днепропетровск) – академик НАМН Украины, ректор ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», д. мед. н., профессор.

Долженко Марина Николаевна (г. Киев) – заведующая кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, д. мед. н., профессор.

Залевский Валерий Павлович (г. Киев) – заведующий отделением хирургии сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции с рентгеноперационной Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины.

Иванив Юрий Андреевич (г. Львов) – заведующий кафедрой лучевой диагностики факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, д. мед. н., профессор.

Иркин Олег Игоревич (г. Киев) – старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, д. мед. н.

Карпенко Юрий Иванович (г. Одесса) – заведующий кафедрой внутренней медицины и сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета, д. мед. н., профессор.

Коваленко Владимир Николаевич (г. Киев) – академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, Президент Ассоциации кардиологов Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, руководитель отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии, заведующий кафедрой терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, FACC, д. мед. н., профессор.

Кравчук Борис Богданович (г. Киев) – заведующий лабораторией электрофизиологических, гемодинамических и ультразвуковых методов исследования с рентгеноперационной Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины, к. мед. н.

Лутай Ярослав Михайлович (г. Киев) – старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, к. мед. н.

Пархоменко Александр Николаевич (г. Киев) – член-корреспондент НАМН Украины, Президент Ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, FAHA, FACC, FESC, д. мед. н., профессор.

Романова Елена Николаевна (г. Киев) – старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, к. мед. н.

Себов Денис Михайлович (г. Одесса) – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии Одесского национального медицинского университета, главный врач клиники Святой Екатерины, к. мед. н.

Стычинский Александр Сергеевич (г. Киев) – профессор отделения нарушений ритма сердца Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины, д. мед. н.

Сычев Олег Сергеевич (г. Киев) – руководитель отдела аритмий сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Президент Ассоциации аритмологов Украины, д. мед. н., профессор.

Тащук Виктор Корнеевич (г. Черновцы) – заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, д. мед. н., профессор.

Файнык Андрей Федорович (г. Львов) – доцент кафедры внутренней медицины Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, к. мед. н.

Фролов Александр Иванович (г. Киев) – старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, к. мед. н.

Целуйко Вера Иосифовна (г. Харьков) – заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, д. мед. н., профессор.

Ягенский Андрей Владимирович (г. Луцк) – руководитель Волынского областного центра кардиоваскулярной патологии, профессор кафедры семейной медицины Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, д. мед. н., профессор.

Антагонисты витамина К (АВК) и гепарины (нефракционированный – НФГ и низкомолекулярные – НМГ) традиционно являлись препаратами выбора для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у кардиологических пациентов. АВК обладают высокой эффективностью в профилактике ТЭО, однако их применение сопряжено со значительными неудобствами. Действие АВК развивается медленно, прием этих препаратов требует постоянного лабораторного контроля свертывающей системы крови и периодической коррекции дозы. Использование АВК в клинической практике ограничивается также узким терапевтическим окном, многочисленными лекарственными и пищевыми взаимодействиями. В результате формируется низкая приверженность пациентов к терапии АВК, что создает для них угрозу, увеличивая риск развития ТЭО, с одной стороны, и риск возникновения кровотечений – с другой.

В последнее десятилетие в клинической практике активно применяются таблетированные антикоагулянты (их еще называют новыми оральными антикоагулянтами – НОАК), действие которых избирательно направлено на один из факторов свертывания крови (например, фактор Ха или IIа).

Основанием для внедрения НОАК послужили результаты рандомизированных клинических исследований. Вместе с тем не было проведено ни одного клинического испытания, в котором бы сравнивали эффективность и безопасность различных НОАК. В связи с этим попытки сформулировать однозначные выводы о преимуществах какого-либо НОАК по сравнению с другими являются некорректными. В этом плане допустимо сравнение только с учетом особенностей популяций пациентов в исследованиях и только с теми контрольными препаратами, по отношению к которым оценивали эффекты НОАК (с варфарином – при фибрилляции предсердий (ФП), с комбинацией НМГ и АВК – при венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и т.п.).

Косвенное сравнение может вводить в заблуждение, и сделать выводы о большей или меньшей эффективности какого-либо препарата на основании подобной методологии невозможно.

Четыре АВК-независимых пероральных антикоагулянта, применяемые с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП, были изучены в широкомасштабных исследованиях с различным дизайном (дабигатран – в открытом, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан – в слепом) и различным географическим распределением больных. Характеристики пациентов также значительно различались: по возрасту, перенесенным и сопутствующим заболеваниями, как результат, – по степени риска развития инсульта (2,1 балла по шкале $CHADS_2$ – в исследованиях RE-LY, ARISTOTLE; 2,8 балла – в ENGAGE AF; 3,5 балла – в ROCKET AF) и риску кровотечений.

В клинических испытаниях при снижении дозировки исследуемого НОАК использовались различные подходы. Применение сниженной дозировки дабигатрана в исследовании RE-LY было «заслеплено», поэтому такую дозу получал каждый второй пациент. В исследовании ARISTOTLE менее 5% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (исходя из массы тела, возраста и оценки функции почек). Более сложный подход использован в исследовании ENGAGE AF. Важно отметить, что в исследовании ROCKET AF единственным критерием для применения препарата в дозе 15 мг 1 раз в сутки служило снижение клиренса креатинина <50 мл/мин.

Частота регистрируемой в клиническом испытании конечной точки зависит от критериев, в соответствии с которыми это событие классифицируется. В качестве конечной точки большого кровотечения в исследованиях с применением НОАК при ФП использовано определение, близкое к рекомендуемому Международным обществом тромбоза и гемостаза (ISTH), однако различавшееся по времени учета снижения уровня гемоглобина и по критерию переливания цельной крови. Также применялась неодинаковая методология подсчета количества случаев больших кровотечений. Часто одно и то же кровотечение соответствует нескольким критериям одновременно, например кровотечение в жизненно важный орган и приведшее к смерти будет подсчитано как одно большое кровотечение, но представленное в двух категориях. Сумма кровотечений по категориям обычно значительно превышает количество больших кровотечений в целом. У пациентов, получавших варфарин в исследовании RE-LY, 477 случаев больших кровотечений представлены 712 событиями по категориям (на 49% больше). В исследовании ROCKET AF в группе варфарина зарегистрировано 386 больших кровотечений и 591 событие по категориям (на 53% больше). В исследовании ARISTOTLE разница между количеством больших кровотечений (462) и событий по категориям (518)составила 12%, что может свидетельствовать об ином подходе к методологии подсчета этой конечной точки безопасности.

Небольшие клинически значимые кровотечения в исследовании RE-LY не изучались. Вследствие применения различных подходов к учету небольших клинически значимых кровотечений при использовании одного и того же препарата варфарина абсолютное число событий значительно отличается в разных исследованиях: ROCKET AF – 11,4%/год, ARISTOTLE – 3,0%/год и ENGAGE AF – 10,2%/год. С другой стороны, частота небольших (минимальных) кровотечений при применении варфарина в исследовании RE-LY составила 16,4%/год, в ROCKET AF – 2,0%/год, в ARISTOTLE – 7,0%/год, в ENGAGE AF – 4,9%/год. Поэтому сравнивать степень снижения риска возникновения кровотечений в разных исследованиях с разными препаратами нельзя.

Особой настороженности требует интерпретация результатов исследований НОАК у пациентов высокого геморрагического риска. К таким категориям относятся пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью (СН), лица пожилого возраста, пациенты с нарушением функции почек.

Закономерно, что чем выше у пациента риск развития тромбоэмболического события, тем выше риск возникновения кровотечения. В исследование ROCKET AF были включены пациенты высокого риска развития инсульта, и 62% больных имели высокий риск возникновения кровотечений (≥3 баллов) по шкале HAS-BLED. Закономерно, что в исследовании ROCKET AF частота больших кровотечений оказалась выше по сравнению с соответствующим показателем в исследованиях других НОАК, в которых участвовали пациенты с меньшим риском (например, в исследовании ARISTOTLE 76% больных имели низкий и умеренный риск развития кровотечений – 0-2 балла по шкале HAS-BLED), и по сравнению с исследованием ривароксабана XANTUS.

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляют большую долю геморрагических осложнений терапии НОАК, но своевременная диагностика и правильная терапия позволяют предупредить и снизить риск этого нежелательного явления.

Следует избегать ситуаций, когда опасения по поводу возникновения кровотечений вынуждают применять сниженную дозировку препарата, тем самым подвергая пациента необоснованно высокому риску развития ТЭО.

В шкалы оценки риска ишемического и геморрагического рисков включен также возраст больных. Пожилые пациенты чаще имеют несколько коморбидных состояний. В исследовании ROCKET AF 44% пациентов были старше 75 лет, у них чаще регистрировались эмболические события и большие кровотечения.

Ривароксабан продемонстрировал высокую эффективность, сопоставимую с таковой варфарина, и у пациентов моложе 75 лет, и у пациентов старшей возрастной группы, при этом снизив совокупную частоту ишемического и неуточненного инсульта, опасных для жизни кровотечений и смерти от всех причин.

Хроническая болезнь почек была предложена в качестве независимого фактора риска развития инсульта у пациентов с ФП. Также нарушенная функция почек оказывает влияние на фармакокинетику антикоагулянтов (в большей мере – дабигатрана, в меньшей – ривароксабана и апиксабана). Ривароксабан только на 33% выводится почками, что позволяет применять его у пациентов даже с тяжелой степенью почечной недостаточности (вплоть до значений клиренса креатинина ≥15 мл/мин). В исследовании ROCKET AF 91% пациентов с почечной недостаточностью имели 3-6 баллов по шкале $CHADS_2$. В исследованиях RE-LY и ARISTOTLE таких пациентов было менее 50%. Поэтому невозможно сравнить эффективность НОАК у пациентов с хронической болезнью почек. Ривароксабан как минимум так же эффективен, как варфарин, независимо от функции почек. Безопасность ривароксабана по основному показателю была сопоставима с таковой варфарина, при этом риск фатальных кровотечений при его применении был достоверно ниже.

В исследовании ROCKET AF все пациенты с почечной дисфункцией получали сниженную дозу ривароксабана, что послужило основанием для создания четких клинических рекомендаций по дозированию, которые в большой мере соблюдаются в реальной практике.

Несмотря на то что базовые клинические испытания III фазы остаются золотым стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственного средства, исследования, проводимые в рутинной клинической практике, чрезвычайно важны, поскольку они систематизируют результаты применения препаратов в реальной жизни и дополняют знания о пользе внедрения новых методов терапии.

Исследования реальной клинической практики – это широкое понятие, которое включает испытания с различным дизайном, и не все они являются равнозначными. Различия (и их влияние на результаты) не всегда очевидны при поверхностном ознакомлении с данными таких анализов.

Глубокое понимание преимуществ и ограничений исследований реальной клинической практики имеет первостепенное значение для правильной интерпретации их результатов.

В настоящее время данные реальной практики в отношении НОАК представлены в виде результатов наблюдательных исследований, проспективных регистров и ретроспективных анализов медицинской документации (преимущественно страховых заявок).

Проспективные исследования имеют ряд преимуществ перед ретроспективными анализами, а именно: использование определенных конечных точек (например, больших кровотечений в соответствии с критериями ISTH), более точный и тщательный процесс сбора данных, включая возможность независимой оценки конечных точек. Однако такие исследования являются дорогостоящими и трудозатратными, для получения их результатов требуется время.

Анализы страховых заявок значительно отличаются друг от друга по кодам МКБ, используемым для идентификации того или иного события (например, более 20 кодов различных диагнозов могут соответствовать определению большого кровотечения), а также по учитываемым диагнозам (например, только основной или основной и сопутствующий). В проспективных исследованиях получают меньшую частоту событий в сравнении с анализами баз данных страховых заявок.

При использовании алгоритмов валидизации в анализах страховых заявок отмечается частота событий, в большей степени сопоставимая с таковой в проспективных исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях.

В отличие от рандомизированных клинических испытаний (и большинства проспективных наблюдательных исследований) информация о дизайне и методах, основанных на анализе баз данных страховых заявок, редко публикуется заранее на соответствующих сайтах (например, clinicaltrials.gov).

Тромбозы и кровотечения – разные стороны одной и той же медали. Необоснованно более частое использование сниженной дозы ингибиторов Ха фактора в реальной клинической практике может приводить к ложным выводам о большей безопасности препарата без учета потери эффективности. Поэтому крайне важным является раскрытие информации об используемых дозировках препаратов.

Не исключено, что более частое назначение сниженной дозировки апиксабана в реальной практике (до 15-20% назначений согласно данным ретроспективного анализа REVISIT-US vs 4,7% в исследовании ARISTOTLE) обусловило отсутствие статистически значимой разницы по сравнению с варфарином в отношении влияния на совокупную точку внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) и ишемического инсульта, хотя при этом наблюдалось значительное снижение риска ВЧК по сравнению с варфарином. Сниженная дозировка ривароксабана в клинической практике применяется в таком же проценте случаев, что и в клиническом исследовании (до 20%), вероятно, поэтому результаты регистров и наблюдательных испытаний соответствуют данным, полученным в исследовании ROCKET AF.

Существенные различия в методологии анализов, в которых изучаются НОАК у пациентов с неклапанной ФП, приводят к значительным различиям по ключевым результатам. Так, частота больших кровотечений на фоне применения ривароксабана может на порядок отличаться по результатам исследований с применением валидированного алгоритма Cunningham по сравнению с исследованиями, в которых метод подсчета больших кровотечений не раскрывается (2,86 vs 20,2%).

Благоприятное соотношение польза/риск для ривароксабана подтверждено в первом проспективном исследованиии XANTUS, а также по данным Дрезденского регистра НОАК, анализа базы данных постмаркетинговых исследований Министерства обороны США (US DoD PMSS) и исследования RELIEF. В последнем на фоне терапии ривароксабаном продемонстрировано статистически значимое 46% снижение относительного риска важнейших сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, включающая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, интракраниальное кровотечение и инфаркт миокарда) в сравнении с АВК.

Целью недавно опубликованного исследования баз данных REVISIT US является оценка эффективности и безопасности НОАК (ривароксабана, апиксабана, дабигатрана) у пациентов с неклапанной ФП, начинающих лечение, по сравнению с АВК. Базы данных включают информацию от приблизительно 100 разных работодателей, сведения государственных органов и общественных организаций. Эти базы содержат данные о приблизительно 30 000 000 лиц, являющихся репрезентативной популяцией населения США, которая охватывает все возрастные группы. В качестве конечных точек анализировали

ишемический инсульт и ВЧК. Выбранные конечные точки кодированы с наименьшей вариабельностью и сопоставимы по клинической значимости. Пациенты, получавшие НОАК или варфарин, были попарно подобраны по исходным характеристикам для минимизации различий между когортами.

Согласно результатам исследования REVISIT US ривароксабан значимо (на 39%) снижает совокупную частоту ишемического инсульта и ВЧК по сравнению с варфарином. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в исследовании ROCKET AF и другими данными реальной клинической практики (XANTUS, US DoD PMSS и др.).

Основной задачей терапии заболеваний является установление оптимального соотношения между пользой и рисками от применения тех или иных лекарственных средств. Соответственно, для кардиологов, которые ведут пациентов с ФП, важно, что данные реальной клинической практики выступают еще одним подтверждением способности ривароксабана обеспечивать снижение частоты развития инсульта при меньшем риске возникновения ВЧК.

Таким образом, клинические испытания с НОАК различаются по ряду методологических аспектов: особенностям дизайна, определению конечных точек, популяциям, включенным в исследования, и т.п. Непрямое сравнение результатов исследований может приводить к ошибочным выводам.

На сегодняшний день, ввиду отсутствия результатов прямых сравнительных исследований, невозможно утверждать, что какой-либо из НОАК является предпочтительным у пациентов той или иной категории высокого риска.

Для практических врачей важны данные о том, что эффективность и профиль безопасности ривароксабана в реальной клинической практике в целом соответствуют тем результатам, которые были получены в специально спланированных исследованиях.

Согласно данным исследования REVISIT US ривароксабан достоверно превосходит варфарин в отношении достижения комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и ВЧК). ■

Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє, калій вправно зберігає!

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: *діюча речовина:* спіронолактон;1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; *допоміжні речовини:* для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Клінічні характеристики.** *Показання.* Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. *Протипоказання.* Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 $м^2$ поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. *Спосіб застосування та дози.* Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. *Діти.* Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. *Побічні реакції.* Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтесь до представника заявника за адресою або телефоном:
вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-04-СПИ-РЕЦ-1015

SANDOZ
a Novartis company

Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов

Е.А. Коваль
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Место бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не раз становилось предметом дискуссий. С появлением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) БАБ и диуретики как традиционные средства стали отходить на второй план и получили роль препаратов сравнения.

При детальном изучении отдельных форм АГ исследователи часто задавались вопросом, а есть ли вообще место для БАБ в терапии АГ? Рассматривая эссенциальную АГ как невроз высших корковых центров (застойное возбуждение) с симпатической гиперактивацией, передающейся на периферию, и вторичной стимуляцией продукции ангиотензина II, логично ожидать эффекта от применения препаратов центрального действия. Центральные антиадренергические средства (клонидин, раувольфия), несмотря на достаточно выраженное антигипертензивное действие, вызывают значительные побочные эффекты, поэтому отодвинуты на второй план новыми, более специфическими средствами. Моксонидин характеризуется несколько более благоприятным профилем безопасности, тем не менее его прием сопряжен с такими неблагоприятными явлениями, как сонливость, сухость во рту, и, согласно всем современным руководствам, как зарубежным, так и украинским (2012), он является препаратом резерва в лечении АГ. Он имеет достаточно узкую клиническую нишу (преимущественно у лиц с признаками симпатической гиперактивации, которые не переносят БАБ), в то время как спектр состояний, при которых могут применяться БАБ, является самым широким. Сюда входят такие распространенные коморбидности, как АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ и сердечная недостаточность (СН). В национальном исследовании UNIVERS [1] было показано, что большинство пациентов с хронической СН (ХСН) в Украине имеют АГ (88%) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое ≥70 уд/мин (75%). При этом 67% больных проводилась терапия БАБ. Резерв для более широкого применения БАБ в Украине очевиден.

Еще одной значительной клинической проблемой является заместительная терапия тиреоидными гормонами при гипофункции щитовидной железы, особенно распространенной у лиц старших возрастных групп на фоне вышеописанных кардиоваскулярных коморбидностей. Без одновременного приема именно кардиоселективных БАБ достижение эутиреоидного состояния часто сопровождается плохо контролируемой АГ, развитием либо усугублением проявлений СН, и даже развитием пароксизмов мерцательной аритмии (МА). Среди больных, включенных нами в регистр GARFIELD, впервые развившийся пароксизм МА на фоне приема L-тироксина без сопутствующего приема БАБ был выявлен в 9,7% случаев. Восстановление и поддержание синусового ритма было достигнуто путем одновременной коррекции дозы L-тироксина в сторону снижения, на фоне регулярного контроля уровня тиреотропного гормона (ТТГ), и постоянной терапии бисопрололом (Конкор) под контролем артериального давления (АД) и ЧСС.

Типичный клинический сценарий: женщина старше 55 лет с установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита, умеренной АГ (I-II), возможно, также с сахарным диабетом по назначению эндокринолога принимает препарат L-тироксин, после чего поступает в стационар с пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) или с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). В этой

Takeda

КОНКОР КОР

Оригінальний бісопролол

- **Для лікування хронічної серцевої недостатності[1, 2]**

Тепер у НОВІЙ упаковці!

NB! Препарат у попередній упаковці може перебувати в продажу до завершення терміну придатності

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання:** ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками та, при необхідності, серцевими глікозидами. **Спосіб застосування та доза:** препарат Конкор Кор слід приймати не розжовуючи, вранці незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Лікування ХСН починається з 1,25 мг бісопрололу фумарату 1 раз на день з подальшою титрацією до 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза при ХСН — 10 мг на добу. **Фармакологічні властивості.** Селективний бета1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зменшення ЧСС і зниження серцевого викиду і зниження артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія, ознаки погіршення серцевої недостатності; запаморочення, головний біль; нудота, блювання, діарея, запор; відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія; астенія, стомлюваність. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01 від 30.04.2015. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 2. Pascal de Groote et al. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. Vascular Health and Risk Management 2007:3(4):431–439.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/CYM/0816/0065

ситуации не следует забывать о коррекции дозы L-тироксина (на практике больные крайне редко проверяют уровень ТТГ после назначения терапии и достижения эутиреоидного состояния). БАБ назначается одним из первых. Препаратом выбора является бисопролол (Конкор) – средство с преимущественно β_1-блокирующим механизмом действия и максимальным антиаритмическим эффектом, что особенно значимо ввиду невозможности назначения длительной терапии амиодароном. Кардиоселективность бисопролола также дает возможность избежать развития таких нежелательных эффектов, как бронхоконстрикция, снижение толерантности к физическим нагрузкам за счет уменьшения кровотока в скелетных мышцах, усиление инсулинорезистентности и метаболических нарушений.

Тем не менее в свете убедительной доказательной базы органопротекторных и прогноз-модифицирующих эффектов новых антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), преимущества БАБ у пациентов без клинически явной ИБС или СН уже не выглядят сегодня столь впечатляющими в глазах клиницистов. Наконец, появились обсуждения о возможности исключения БАБ из препаратов первой линии для лечения пациентов с АГ, особенно после выхода рекомендаций Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) в 2011 году.

Позиции БАБ в современных экспертных рекомендациях

В рекомендациях NICE по лечению взрослых пациентов с АГ [2] указано, что БАБ не являются предпочтительными препаратами для терапии АГ, однако их можно применять у пациентов более молодого возраста, особенно:

– при непереносимости или наличии противопоказаний к приему ИАПФ или БРА;

– у женщин детородного возраста;

– у лиц с признаками повышенной симпатической активности.

Что касается последней категории, то таких пациентов – значительное количество. В остальных случаях БАБ рекомендованы в качестве четвертого препарата в комбинации при резистентной АГ. Если терапия начинается с БАБ, и требуется присоединение еще одного антигипертензивного препарата, то вторым препаратом должен быть АК (предпочтение перед тиазидными диуретиками) для снижения риска развития сахарного диабета.

Вместе с тем следует отметить, что рекомендации NICE формируются не только на основании доказательств эффективности и безопасности, но и с учетом фармакоэкономических данных. ИАПФ и АК обеспечивают высокую эффективность, но являются относительно дорогостоящими. Диуретики при достаточно высокой эффективности характеризуются самой низкой стоимостью. Поэтому, исходя из фармакоэкономического анализа, составители рекомендаций NICE 2011 года сделали вывод о том, что антигипертензивная терапия должна основываться на назначении ИАПФ, АК и диуретиков, а БАБ следует переместить на третье-четвертое место.

Американские эксперты в данном вопросе занимают противоречивую позицию. В рекомендациях восьмого Объединенного национального комитета (JNC8) [3] в качестве препаратов первой линии для общей неафроамериканской популяции, включая лиц с сахарным диабетом, предписано начинать терапию с тиазидного диуретика, АК, ИАПФ или БРА (рекомендация умеренной силы – уровень доказательств В). БАБ же не рекомендованы на основании результатов исследования LIFE, в котором на фоне терапии БАБ (атенололом) было зарегистрировано большее количество событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), чем при приеме БРА, преимущественно за счет инсультов. Однако в том же документе указано, что в других сравнительных исследованиях БАБ не отличались от представителей рекомендованных классов первой линии по эффективности, или же данных недостаточно, чтобы сопоставить клинические эффекты.

Рекомендации Европейского общества кардиологов [4] и Национальные украинские рекомендации по лечению АГ ставят БАБ в один ряд с другими препаратами первой линии (ИАПФ, БРА, АК и диуретиками) и предлагают их для начала или продолжения лечения АГ в режиме монотерапии или в комбинациях (класс рекомендаций I, уровень доказательств А).

В последние годы велись дискуссии об ограничении применения БАБ у пациентов с хронической ИБС и перенесенным ИМ. Активное обсуждение в научном сообществе вызвала публикация результатов обсервационного исследования S. Bangalore и соавт. [5]. Сопоставление исходов при продленном наблюдении за тремя когортами пациентов из регистра REACH (перенесенный ИМ, 14 043 пациента; диагноз ИБС без ИМ, n=12012 и только факторы риска ИБС, n=18653) показало, что применение

БАБ не ассоциировалось со снижением риска наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). Авторы исследования отметили, что полученные результаты согласуются с действующими рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по вторичной профилактике у пациентов с ИБС. Терапия БАБ настоятельно рекомендуется (класс рекомендаций I) для лечения пациентов с СН, ИМ или ОКС длительностью до 3 лет после перенесенного ИМ, но более продолжительная терапия получила рекомендацию класса IIa [6]. Кроме того, рекомендация по применению БАБ у всех остальных пациентов с коронарными и другими сосудистыми заболеваниями была понижена до класса IIb. Подобным образом в европейских рекомендациях по вторичной профилактике длительная терапия БАБ рекомендуется только у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (класс рекомендаций I) [7].

Вместе с тем сами же авторы исследования отмечают отсутствие данных о том, какие именно БАБ назначались пациентам в рамках регистра REACH. Рекомендации по выбору конкретных БАБ есть только в отношении пациентов с СН, но не с АГ. В период проведения исследования S. Bangalore и соавт. вторым БАБ по частоте назначений в США был атенолол – не лучший вариант для длительной терапии, который в настоящее время не рекомендован даже больным, перенесшим ОКС, после публикации результатов классического метаанализа N. Freemantle еще в конце 1990-х годов [8].

Симпатическая гиперактивация: от ранней стадии АГ до ремоделирования сердца

Не вызывает сомнения физиологическая роль автономной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистых функций и контроле АД, как в состоянии покоя, так и при адаптивном ответе на действие средовых стимулов. Одной из самых очевидных и признанных в кардиологии является гипотеза о том, что происхождение, прогрессирование и исходы АГ связаны с дисфункцией автономного контроля сердечно-сосудистой системы, и особенно с аномальной активацией симпатического отдела [9]. Эта гипотеза была подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Прямые доказательства ранней активации симпатической нервной системы (СНС) получены в исследованиях у лиц с высоким нормальным АД, с АГ в молодом возрасте, со скрытой АГ, с АГ «белого халата».

Аномально высокие уровни циркулирующих в крови адренергических нейротрансмиттеров – норэпинефрина и эпинефрина – были выявлены в нескольких исследованиях у нормотензивных детей и подростков с семейным анамнезом АГ [10].

Надежным методом оценки симпатического тонуса является измерение мышечной активности симпатического нерва – muscle sympathetic nerve activity (MSNA), которое стало относительно доступным после появления современных усовершенствованных методов оценки. Сегодня это разновидность микронейрографии с регистрацией импульсов в постганглионарных симпатических волокнах соматических нервов, например, n. peroneus, в состоянии покоя и при активации барорефлексов. В исследовании G. Seravalle и соавт. [11] показано достоверное усиление MSNA у лиц с высоким нормальным АД по отношению к лицам с нормальным или оптимальным АД: 51,3±2,0 против 40,3±2,3 и 41,1±2,6 импульса на 100 сокращений сердца соответственно; $p<0,01$. И это усиление симпатической активности, по мнению авторов, может быть вовлечено наряду с другими факторами в прогрессирование состояния от прегипертензии до клинически явной АГ.

Подобная закономерность наблюдалась в микронейрографических исследованиях у пациентов со скрытой АГ и АГ «белого халата»: амплитуда и частота вспышек активности симпатического нерва были достоверно выше по сравнению с нормотензивным контролем [12-14].

Что касается стадий АГ с поражением органов-мишеней, то усиление влияния СНС убедительно доказано у пациентов, у которых развивается гипертрофия ЛЖ или застойная (ЗСН) [15, 16]. Самый высокий тонус СНС наблюдался у пациентов с комбинацией АГ и застойной СН (рис. 1).

В исследовании G. Grassi и соавт. [17] впервые было показано достоверное усиление MSNA у пациентов с нелеченной АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ (+28,9%; $p<0,05$ по сравнению с лицами с сопоставимым повышением АД, но без диастолической дисфункции). Обсуждается, что симпатическая гиперактивация, которая предположительно связана с нарушением барорефлексов, может обусловливать повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с диастолической СН.

Прямые и непрямые показатели нейроадренергической функции указывают на роль гиперактивации

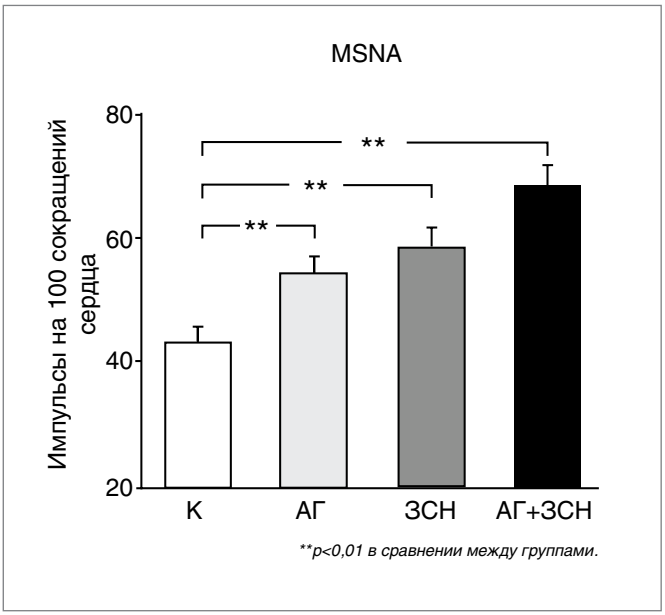


Рис. 1. Средние показатели MSNA у здоровых нормотензивных лиц группы контроля (К), пациентов с АГ, застойной ЗСН или сочетанием АГ с ЗСН. Адаптировано по G. Mancia, G. Grassi [9] в модификации

СНС в развитии и прогрессировании почечной недостаточности у пациентов с АГ. G. Grassi и соавт. [18] продемонстрировали достоверную обратную корреляцию между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и показателем MSNA (r=-0,59; p<0,0001).

Наконец, получены данные о том, что устойчивая к терапии АГ также является состоянием симпатической гиперактивации, более выраженной по магнитуде, чем у пациентов с контролируемой АГ [19]. В исследовании у пациентов среднего возраста (58,6±2,1 года) с резистентной АГ, которые принимали в среднем по 4,6±0,3 антигипертензивных препарата, показатели АД были достоверно выше (172,2±1,7/100,7±1,2 мм рт. ст.), чем у нормотензивных лиц группы контроля (132,1±1,3/82,1±0,9 мм рт. ст.) и у лиц с контролируемой АГ (135,5±1,2/83,6±0,9 мм рт. ст.; p<0,01). Это сопровождалось достоверным повышением показателя MSNA, скорректированного по ЧСС: 87,8±2,0 против 46,8±2,6 и 59,3±1,7 импульса на 100 сокращений сердца соответственно (p<0,01). По данным регрессионного анализа повышение MSNA, наблюдаемое у пациентов с резистентной АГ, достоверно ассоциировалось с гемодинамическими, гормональными и метаболическими переменными, включая уровни альдостерона в плазме. Таким образом, нарушенные барорефлекторные механизмы наряду с гемодинамическими и нейрогуморальными факторами могут лежать в основе феномена резистентной АГ.

В настоящее время доказана не только ключевая роль симпатической гиперактивации в патогенезе АГ, но и прямое негативное влияние на прогноз. В нескольких исследованиях у разных категорий пациентов (ХСН, почечная недостаточность, инсульт) показано увеличение смертности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при повышении уровня различных маркеров активации СНС – норэпинефрина в плазме, норэпинефрина в миокарде и показателя MSNA [9].

Основным эффектом БАБ является защита органов-мишеней от симпатической гиперактивации, которой, по современным представлениям, отводится главная роль в патогенезе эссенциальной АГ (рис. 2).

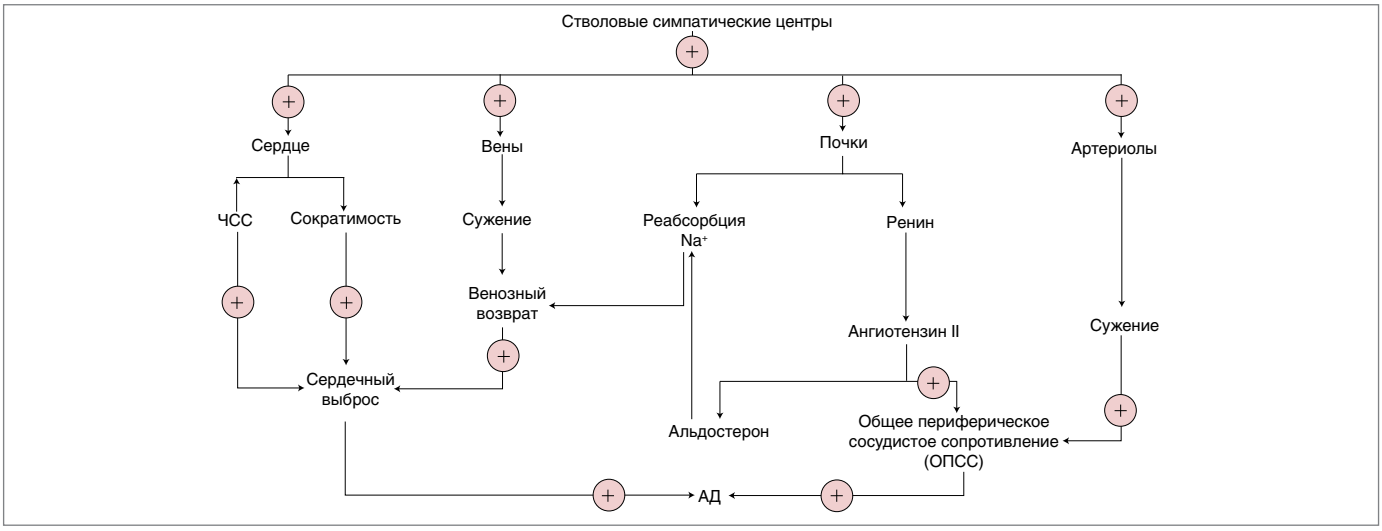


Рис. 2. Активация СНС и патогенез АГ (по J.B. Young, L. Landsberg, in P. Sleight и соавт. (eds), Scientific Foundations of Cardiology, London, Heinemann, 1981 в модификации)

В свете вышеизложенного представляется рациональной идея раннего включения БАБ в базисную терапию АГ с целью хронического подавления СНС и улучшения прогноза.

По данным недавно опубликованного метаанализа 68 рандомизированных контролируемых исследований [20], терапия БАБ не уступала по влиянию на смертность и частоту наступления нефатальных конечных точек сердечно-сосудистого континуума терапии другими антигипертензивными препаратами по сравнению с плацебо (рис. 3). В пяти исследованиях с участием в общей сложности более 18 тыс. пациентов БАБ достоверно снижали частоту развития инсультов (на 23%), ИБС (на 12%) и сердечно-сосудистую смертность (на 15%). По данным двух исследований, на фоне приема БАБ на 43% уменьшился риск развития СН. Авторы метаанализа сделали выводы в пользу традиционной точки зрения: снижение АД, независимо от того, какими препаратами оно достигается, приводит к уменьшению частоты осложнений. БАБ, как и другие антигипертензивные препараты, положительно влияют на прогноз.

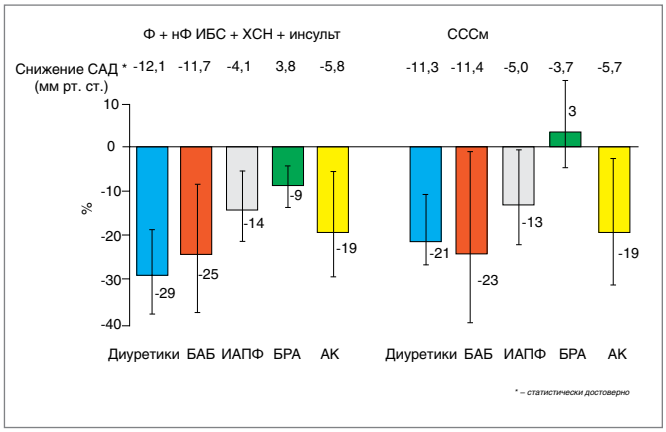


Рис. 3. Относительное снижение риска фатальных (Ф) и нефатальных (нФ) осложнений и сердечно-сосудистой смертности (СССм) при снижении систолического АД (САД) на фоне терапии разными антигипертензивными препаратами (диаграмма построена по данным метаанализа C. Thomopoulos и соавт. [20])

Симпатическая активация и риск развития фибрилляции предсердий

Автономная нервная система, особенно баланс адренергического/холинергического тонуса, оказывает отчетливое влияние на риск развития фибрилляции предсердий (ФП). В предсердиях катехоламины могут изменить любой из электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП. Катехоламины могут вызвать мембранные потенциалы в фазу после деполяризации, усиливая ток ионов Ca^{2+} и влияя на последующий обмен Na^{+}-Ca^{2+}, а также усиливая автоматизм. Они также могут влиять на механизм re-entry, изменяя возбудимость и проводимость в большей мере, чем терминальную реполяризацию или рефрактерный период. До сих пор не ясно, какие из механизмов являются доминирующими в развитии ФП. Вероятно, это зависит от конкретного заболевания сердца и адренергического тонуса. Например, известно, что СН как основная причина ФП вызывает адренергическую активацию и адаптационные изменения – электрофизиологическое ремоделирование предсердий, нарушения кальциевого гомеостаза [21].

БАБ применяются для лечения пациентов с ФП преимущественно в рамках стратегии контроля частоты желудочковых сокращений за счет эффекта замедления атриовентрикулярного проведения. Однако БАБ также способны уменьшать частоту развития ФП, особенно у пациентов с СН или после операций на сердце, когда адренергический тонус повышен. Постоянная терапия БАБ ремоделирует предсердия, увеличивая рефрактерный период, что сопряжено с антиаритмическим действием. Более того, механизмы подавления ФП под действием БАБ могут ассоциироваться с угнетением аритмогенного тока Ca^{2+} в совокупности с эффектами адаптации к терапии. Лучшее понимание контроля и вовлечения адренергической системы в базовые механизмы развития ФП при разных заболеваниях сердца может способствовать оптимизации терапии [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП в разделе «Фармакологический контроль ритма» указано, что БАБ могут быть особенно полезными при высоком адренергическом тонусе или симптомной ишемии миокарда, которые часто ассоциируются с ФП. Постоянная терапия БАБ в ряде исследований показала себя как эффективная и безопасная в сравнении с плацебо и дигоксином. В крупном исследовании AFFIRM БАБ успешно применялись для жесткого контроля ритма [22].

Другие антигипертензивные препараты также могут влиять на риск развития ФП. Предполагается, что блокаторы РАС обладают преимуществами, обусловленными их влиянием на предсердное ремоделирование. Вместе с тем некоторые данные указывают на сопоставимый эффект снижения риска развития ФП у пациентов с АГ на фоне длительного приема БАБ. Так, в исследовании по типу «случай-контроль» проанализированы данные 4661 пациента с ФП

и 18 642 больных, подобранных по характеристикам лиц контрольной группы из популяции более 680 тыс. пациентов, получающих лечение АГ у врачей первичной практики в Великобритании [23]. Анализ проводился с целью сравнения риска развития ФП среди гипертоников, которые принимали ИАПФ, БРА или БАБ, с референтной группой пациентов, получавших АК (АК выбраны для сравнения, поскольку способны усиливать симпатическую активацию). В результате снижение риска получено во всех подгруппах по сравнению с терапией только АК:

– ИАПФ – отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,65 до 0,87;

– БРА – ОШ 0,71; ДИ 0,57-0,89;

– БАБ – ОШ 0,78; ДИ 0,67-0,92.

Таким образом, длительная терапия БАБ обеспечивает такой же профилактический эффект в отношении развития ФП, как и блокаторы РАС.

Наименее связанным с адренергической стимуляцией долгое время считается процесс фиброза миокарда, неразрывно связанный с длительным существованием АГ с последующим возникновением СН с сохраненной фракцией выброса (сФВ). Хотя ни один из классических нейромодулирующих классов препаратов в лечении АГ не продемонстрировал столь же явных прогностических успехов в терапии СН с сФВ, БАБ традиционно исключаются из этого перечня, уступая дорогу модуляторам РАС, поскольку они прямо подавляют профибротический потенциал ангиотензина II и альдостерона. Однако картина патогенеза кардиального фиброза, судя по последним фундаментальным данным 2016 года [24], значительно отличается от устоявшегося моновекторного подхода. Известно, что хроническая стимуляция симпато-адреналовой системы ведет не только к гипертрофии миокарда, но и к фиброзу. Умеренная стимуляция β_2-адренорецепторов повышает уровень цАМФ, подавляя синтез и секрецию различных форм коллагена. Кроме того, такая стимуляция ингибирует преобразование кардиальных фибробластов в миофибробласты, индуцируемое мощным профибротическим цитокином TGF β. Иным недавно открытым механизмом является усиление продукции β-аррестина, особенно в сердцах лиц с АГ и начальной систолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, мы опять возвращаемся к концепции селективной β_1-блокады с сохранением физиологических колебаний в стимуляции β_2-адренорецепторов, что достигается назначением селективных β_1-БАБ, в частности, того же бисопролола (Конкор).

В настоящее время ученые работают над терапевтической стратегией селективного подавления данных цитокинов, однако прием множества препаратов узконаправленного действия – это зачастую прямой путь скорее к полипрагмазии, чем к приверженности к клинически эффективной полипотентной базисной терапии, хотя индивидуально он, несомненно, будет эффективен при правильной стратификации больных.

В заключение следует перечислить клинические состояния и сопутствующие заболевания у пациентов с АГ, при которых терапия БАБ обеспечивает доказанные преимущества или не имеет альтернативы:

- перенесенный ИМ;
- стенокардия;
- тахикардия;
- все формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная);
- ХСН с систолической дисфункцией;
- глаукома;
- беременность (в первую очередь бисопролол);
- ОКС;
- тиреотоксикоз и заместительная терапия тиреоидными гормонами при наличии АГ;
- мигрень;
- эссенциальный тремор;
- периоперационная АГ;
- избыточный прессорный ответ на нагрузку и стресс (гиперреактивность СНС);
- ортостатическая АГ;
- аневризма аорты;
- после аортокоронарного шунтирования.

При лечении АГ достижение эффекта во многих случаях зависит от применения комбинации препаратов. У всех препаратов есть преимущества и недостатки, требующие индивидуализации терапии. Что касается роли БАБ в лечении пациентов с АГ, то на основании рассмотренной доказательной базы можно сделать следующие выводы.

– Исходя из современных представлений о патогенезе эссенциальной АГ, подавление симпатической гиперактивации путем раннего назначения БАБ является фундаментальной предпосылкой эффективной антигипертензивной терапии.

– Назначение БАБ, в том числе в качестве стартовой терапии АГ, имеет под собой убедительную доказательную базу, в том числе в отношении влияния на прогноз и выживаемость пациентов, и рекомендуется Европейским обществом кардиологов наряду с другими препаратами первой линии.

– В ряде клинических ситуаций, таких как сочетание АГ с ИБС, ХСН, патологией щитовидной железы, БАБ обладают неоспоримыми преимуществами.

– Применение кардиоселективных БАБ, таких как бисопролол (Конкор), позволяет избежать побочных эффектов, связанных с периферической блокадой β_2-адренорецепторов.

Литература

1. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1 (1). – С. 8-13.
2. Hypertension in adults: diagnosis and management. // NICE guidelines [CG127].– 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance.
3. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / [P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.] // JAMA. – 2013. – № 311. – P. 507-520.
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / [G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.] // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – P. 2159-2219.
5. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. / [S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania et al.] // JAMA. – 2012. – № 308. – P. 1340-1349.
6. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / [S.C. Smith, E.J. Benjamin, R.O. Bonow et al.] // Circulation. – 2011. – № 124. – P. 2458-2473.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio / [C.V. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall et al.] // Eur Heart J. – 2011. – № 32. – P. 2999-3054.
8. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / [N. Freemantle, J. Cleland, P. Young et al.] // BMJ. – 1999. – № 318. – P. 1730-1737.
9. Mancia G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi // Circ Res. – 2014. – № 114. – P. 1804-1814.
10. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. Hypertension / [C. Perini, F.B. Muller, U. Rauchfleisch et al.] // Hypertension. – 1990. – № 16. – P. 627-634.
11. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. / [G. Seravalle, L. Lonati, S. Buzzi et al.] // J Hypertens. – 2015. – № 33. – P. 1411-1417.
12. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 126-132.
13. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // Am J Hypertens. – 2004. – № 17. – P. 217-222.
14. Neurogenic abnormalities in masked hypertension / [G. Grassi, G. Seravalle, F.Q. Trevano et al.] // Hypertension. – 2007. – № 50. – P. 537-542.
15. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive / J.P. Greenwood, E.M. Scott, J.B. Stoker, D.A. Mary // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 1711-1717.
16. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 873-877.
17. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2009. – № 53. – P. 205-209.
18. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. / [G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Seravalle et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 846-851.
19. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. / [G. Grassi, G. Seravalle, G. Brambilla et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – № 177. – P. 1020-1025.
20. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs: Overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti. // Journal of Hypertension. – 2015. – № 33. – P. 195-211.
21. Workman A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation / Workman. // Arch Pharmacol. – 2010. – № 381. – P. 235-249.
22. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / [A.J. Camm, P.Kirchhof, G.Y. Lip et al.] // Eur Heart J. – 2010. – № 31. – C. 2369-2429.
23. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study / [B.A. Schaer, C. Schneider, S.S. Jick et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – № 152. – P. 78-84.
24. Cardiac fibrosis. The fibroblast awakens / [J.G. Travers, F.A. Kamal, J. Robbins et al. // Circ Res. – 2016. – № 118. – P. 1021-1040. ■

UA/CVM/0816/0064

Календар подій

17-20 вересня, м. Орландо,
США
XX наукова сесія Американського товариства серцевої недостатності
Інформація: www.hfsa.org

21-23 вересня, м. Київ,
Україна
XVII Національний конгрес кардіологів України
Інформація: www.strazhesko.org.ua

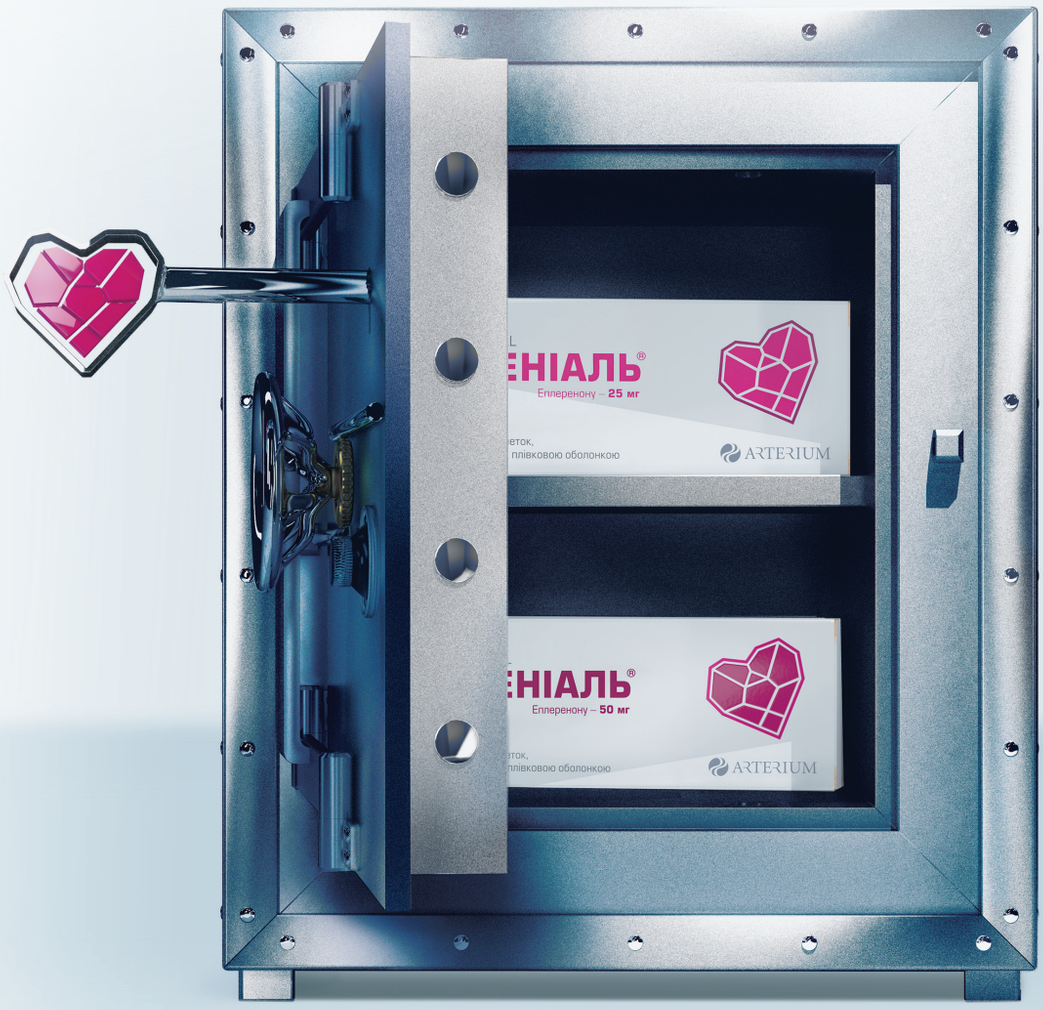
12-16 листопада, м. Новий Орлеан,
США
Наукова сесія Американської асоціації серця
Інформація: www.heart.org/HEARTORG

7-10 грудня, м. Лейпциг
Німеччина
Конгрес Європейської Асоціації з кардіоваскулярної візуалізації
(EuroEcho-Imaging – 2016)
Інформація: http://euroecho-hotels2016.org

17-19 березня, м. Вашингтон
США
66-та наукова сесія Американського коледжу кардіологів (ACC)
Інформація: www.acc.org

РЕНІАЛЬ®

МОЖЛИВІСТЬ ПРИЙНЯТИ КЛЮЧОВЕ РІШЕННЯ



№ UA/14299/01/01 від 20.03.2015 р. до 20.03.2020 р.,
№ UA/14299/01/02 від 20.03.2015 р. до 20.03.2020 р.

РЕНІАЛЬ® (еплеренон)

селективний антагоніст рецепторів альдостерону

- достовірне зниження смертності хворих з гострим інфарктом міокарда вже на 30-й день лікування[1]
- покращення прогнозу — зниження частоти повторних інфарктів, госпіталізацій з приводу серцевої недостатності[1]
- доступна вартість лікування препаратом Реніаль® порівняно з ціною оригінального препарату[2]

Діюча речовина: еплеренон; 1 таблетка містить еплеренону у перерахуванні на 100 % речовину — 25 мг або 50 мг.
Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон. Код АТХ C03D A04.
Фармакологічні властивості. Додавання еплеренону до стандартної схеми лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (клас II–IV за класифікацією NYHA) призводить до очікуваного дозозалежного підвищення рівнів альдостерону. Аналогічно й інші дані підтверджують підвищення рівнів альдостерону та блокування рецепторів до мінералокортикоїдів. Є інформація, що еплеренон знижує ризик летального наслідку переважно за рахунок зниження смертності внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи.

Показання. Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %) та клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда. Доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 30 %).

Побічні реакції. Часто: інфекція; гіперкаліємія; запаморочення, непритомність; інфаркт міокарда; гіпотонія; кашель; діарея, нудота, запор; висип, свербіж; гіпергідроз. Нечасто: пієлонефрит, фарингіт; еозинофілія, гіпотиреоз; гіпонатріємія, зневоднення, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія; безсоння; головний біль, гіпоестезія; лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь, тахікардія; тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія; блювання, здуття живота; біль у спині; холецистит; гінекомастія; астенія, нездужання. Частота невідома: ангіоневротичний набряк.
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Реніаль®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

1. Pitt B., White H., Nicolau J., Martinez F., Gheorghiade M., Aschermann M., van Veldhuisen D. J., Zannad F., Krum H., Mukherjee R., Vincent J. 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. Aug. 2, 2005; 46: 425–31.
2. Згідно з листом ТОВ «Проксіма Рісерч» від 28 липня 2016 р. Вихідний номер № 386.

Виробник ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 03.08.2016 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM