

# СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

HEART FAILURE & COMORBIDITIES

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Ехокардіографія в діагностиці легеневої гіпертензії

Метаболічна терапія: нові аспекти

Транстиретиновий амілоїдоз: сучасний стан проблеми

Арнольд Кац — наш видатний сучасник



№ 1 ♦ Квітень 2017

Український науково-практичний журнал  
для лікарів з проблем СН

# СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ  
HEART FAILURE & COMORBIDITIES

**Головний редактор**

Л.Г. Воронков

**Редакційна рада**

**К.М. Амосова** (Київ)

**Є.С. Атрощенко** (Мінськ, Білорусь)

**В.А. Візир** (Запоріжжя)

**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 ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ**  
**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

*Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН*

**Видавець**

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

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

Свідоцтво на знак для товарів і послуг  
№ 215091 від 10.08.2016 року

**Генеральний директор**

Ігор Іванченко

**Шеф-редактор**

Наталія Очеретяна

**Адреса редакції**

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

**Адреса видавництва**

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

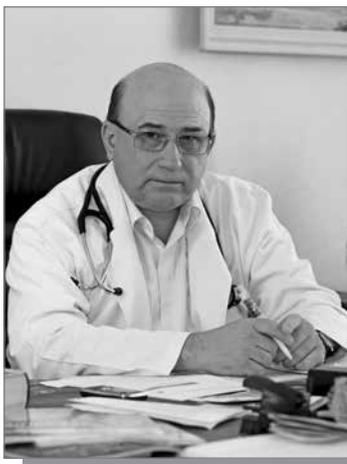
Підписано до друку 10.04.17  
Замовлення №

Наклад 5000 примірників  
Передплатний індекс 49291

Зі статтями, опублікованими у журналі, можна ознайомитися на Інтернет-сайті [www.health-ua.com](http://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.*

<b>ЗВЕРНЕННЯ ДО ЧИТАЧІВ</b>	<b>5</b>
<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ</b>	
Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии <i>Е.О. Крахмалова</i>	<b>6</b>
<b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ</b>	
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать <i>А.Н. Беловол, И.И. Князькова</i>	<b>15</b>
Улучшение глобального метаболизма путем регуляции утилизации субстратов при сердечной недостаточности <i>Ferdinando Loiacono, Camela Silipigni, Matteo Pagnesi, Gabriele Fragasso</i>	<b>31</b>
Научные доказательства оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца <i>С.Н. Кожухов</i>	<b>39</b>
<b>ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
Использование новой шкалы риска, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, в прогнозировании наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью <i>А.А. Кремзер</i>	<b>46</b>
<b>ОГЛЯД</b>	
Доказательства терапевтической эффективности препарата Милдронат при постинфарктной дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности	<b>57</b>
Транстретиновый амилоидоз: современное состояние проблемы <i>И.А. Дюдина</i>	<b>63</b>
<b>КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ</b>	
Генная терапия сердечной недостаточности <i>Jean-Sebastien Hulot, Kiyotake Ishikawa, Roger J. Hajjar</i>	<b>69</b>
<b>КОМОРБІДНІ СТАНИ</b>	
Критичний огляд застосування карведилолу при ішемічній хворобі серця <i>К. Чен-Скарабеллі, Л.Дж. Сараволац, І. Мурад та ін.</i>	<b>76</b>
<b>КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК</b>	
Трансформація гіпертрофічної кардіоміопатії в дилатаційну з подальшим зворотним розвитком <i>F. Spillmann, U. Kuhl, S. Van Linthout, F. Dominguez, F. Escher, H.-P. Schultheiss, B. Pieske, C. Tschope</i>	<b>79</b>
<b>НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ</b>	<b>83</b>
<b>ОСОБИСТОСТІ</b>	
Арнольд Кац – наш выдающийся современник	<b>87</b>
<b>КАЛЕНДАР ПОДІЙ</b>	<b>90</b>



## Вельмишановні колеги!

Від імені редакції нашого журналу вітаю вас із весняними святами, бажаю гарного настрою та оптимістичного, попри тимчасові труднощі, погляду в майбутнє. Мабуть, варто не забувати, що якість нашого з вами життя певною мірою залежить і від кожного з нас – у тому числі, безперечно, від рівня нашої фахової підготовки. Колектив нашого журналу, ставлячи за мету сприяти розширенню професійного кругозору українських клініцистів – кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, прийняв рішення змінити його концепцію: із суто спеціалізованого видання з питань серцевої недостатності (СН) на таке видання, яке приділяло би більше уваги проблемам діагностики й лікування не тільки СН як такої, а й сполучених із нею коморбідних станів. Адже відомо, що останні великою (а часом, вирішальною) мірою визначають якість та прогноз життя наших пацієнтів. Такий підхід вбачається актуальним, не лише зважаючи на відомий нам зі студентської лави справедливий принцип «лікувати не хворобу, а пацієнта», а й беручи до уваги пріоритет сімейної медицини у рамках поточного реформування вітчизняної системи охорони здоров'я. Відповідно до цього на сторінках майбутніх випусків журналу планується регулярна поява матеріалів, присвячених висвітленню різних розділів клінічної медицини у їх взаємодії із серцево-судинною патологією – насамперед спорідненою із СН.

Цей номер журналу є першим під цим новим «прапором»; його випуск збігається з VII Національною конференцією з проблем СН, яка має відбутися 18-19 квітня у м. Києві та присвячена імплементації в Україні відповідних нових рекомендацій Європейського кардіологічного товариства. Водночас у спеціальному додатковому випуску нашого журналу ми презентуємо повний текст нових офіційних рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної СН, підготовлених провідними вітчизняними експертами на основі зазначеного європейського документа.

Ми пишаємося своїми читачами та сподіваємося, що їхній інтерес до нашого видання й надалі зростатиме. Принаймні, ми маємо намір робити все від нас залежне, аби так і сталося.

З побажаннями цікавого та корисного читання,

**Леонід Воронков,**  
головний редактор журналу  
«Серцева недостатність та коморбідні стани»

# Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии

**Е.О. Крахмалова**

Отдел кардиопульмонологии Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

**Л**егочная гипертензия (ЛГ) – патологический симптомокомплекс, характеризующийся повышением давления в легочной артерии (ЛА) вследствие повышения легочного сосудистого сопротивления и/или наличием гемодинамически значимого лево-правого сброса при пороках сердца, когда давление в правых отделах сердца и легочных артериальных сосудах достигает значения системного. Морфологические и функциональные изменения, которые претерпевает правый желудочек (ПЖ) в создавшихся условиях, в конечном итоге приводят к развитию сердечной недостаточности (СН), инвалидности и летальному исходу.

ЛГ может быть самостоятельной патологией либо рассматриваться как синдром, вторичный по отношению к основному заболеванию.

В настоящее время общепризнанной является классификация ЛГ, принятая в 2008 году в г. Дана-Пойнт (Калифорния, США) на Всемирном симпозиуме по ЛГ. Согласно данной классификации выделяют пять основных групп ЛГ:

- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии;
- хроническая тромбоэмболическая ЛГ;
- ЛГ вследствие невыясненных многофакторных механизмов.

На ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC), проходившем в 2015 году в г. Лондон (Великобритания), были представлены новые Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ (Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension), разработанные совместно ESC и Европейским респираторным обществом (ERS) (ESC/ERS, 2015) [1], которые стали результатом анализа ряда крупных исследований, проводившихся после выхода в свет предыдущего издания рекомендаций (Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension ESC/ERS/ISHLT, 2009).

В данном документе с позиций доказательной медицины представлены лечебные стратегии при наличии у пациента ЛГ и с учетом конкретной клинической ситуации и соотношением риска и пользы диагностических процедур и медикаментозных средств.

Эксперты ERS рекомендуют диагностировать ЛГ при увеличении среднего давления в легочной артерии (РАРm)  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое по результатам катетеризации правых отделов сердца. Как известно, средние значения РАРm в покое в норме колеблются в пределах  $14 \pm 3$  мм рт. ст. с максимальным значением 20 мм рт. ст. Клиническое значение РАРm в интервале 21–24 мм рт. ст. не определено. В случае отсутствия явных клинических симптомов ЛГ при данных значениях РАРm необходимо проводить мониторинг состояния пациента [2, 3].

Как и прежде, ЛГ рассматривают как патофизиологическое состояние, осложняющее течение многих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний.

Эксперты ESC подчеркивают, что ЛГ – патофизиологическое и гемодинамическое состояние, а не клинический диагноз. В качестве клинического диагноза можно рассматривать только ее особую форму – идиопатическую (наследственную) ЛАГ, остальные группы ЛГ являются вторичными состояниями при различных заболеваниях и патологических нарушениях.

ЛАГ диагностируют у пациентов, у которых имеет место уровень среднего давления в ЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое, величина давления заклинивания в легочных капиллярах (PAWP)  $\leq 15$  мм рт. ст., а также легочное сосудистое сопротивление (PVR)  $> 3$  ед. С анатомической точки зрения ЛАГ представляет собой прекапиллярную ЛГ, которая развивается самостоятельно, без каких-либо провоцирующих заболеваний внутренних органов – хронические легочные заболевания (хроническое обструктивное заболевание легких –

ХОЗЛ, интерстициальные поражения легких, синдром обструктивного апноэ сна, тромбоэмболия ЛА –ТЭЛА и пр.) [2].

В рекомендациях 2015 года предложена «гемодинамическая» классификация ЛГ, в которой разновидности ЛГ систематизированы с учетом величин давления в ЛА, давления заклинивания в легочных капиллярах, величины сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения, а также сердечного выброса, измеренных в состоянии покоя (табл. 1).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ЛАГ (группа 1 ЛГ) классифицируется как «болезни системы кровообращения» с кодами 127.0 – идиопатическая ЛАГ и 127.8 – ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца; резидуальная ЛАГ; синдром Эйзенменгера; персистирующая ЛАГ новорожденных; ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани; ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированная с шистосомозом; легочная веноокклюзионная болезнь или легочный веноакклюзионный гемангиоматоз.

Данная патология встречается достаточно редко, что и явилось основанием отнести ее к группе редких, или орфанных, заболеваний.

В Европе данную патологию диагностируют у 15-60 человек на 1 млн населения, заболеваемость в течение года – 5-10 случаев на 1 млн населения [4]. В регистрах у 50% пациентов диагностирована идиопатическая ЛАГ или ЛАГ, обусловленная приемом некоторых медикаментозных препаратов. Из заболеваний соединительной ткани наиболее частой причиной ЛАГ является склеродермия (системный склероз) [5]. Средний возраст пациентов – 50-65 лет (в регистре 1981 года указан средний возраст установления диагноза – 36 лет). Преобладание женщин в пожилом возрасте, по результатам последних исследований, сомнительно.

Наибольшую по численности больных составляет группа 2 ЛГ – как следствие заболевания левых отделов сердца. Распространенность ЛГ у пациентов группы 2 возрастает с появлением и по мере прогрессирования признаков СН. Повышение давления в ЛА определяют у 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и у 70% пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Из приобретенных клапанных пороков практически все случаи стеноза митрального клапана осложняются посткапиллярной ЛГ и 65% случаев гемодинамически значимого стеноза аортального клапана [6-8].

При заболеваниях легких и/или гипоксемии (группа 3 ЛГ) часто встречается мягкая, редко –

**Таблица 1. Гемодинамическая классификация ЛГ**

Название	Характеристика	Клиническая группа
ЛГ	РАРm $\geq$ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	РАРm $\geq$ 25 мм рт. ст. РАWP $\leq$ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ, обусловленная болезнями легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неясного генеза или с многофакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	РАРm $\geq$ 25 мм рт. ст. PAWR $\leq$ 15 мм рт. ст.	2. ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца
Изолированная посткапиллярная ЛГ	DPG $<$ 7 мм рт. ст. и/или PVR $\leq$ 3 ед. Wood	5. ЛГ неясного генеза или с многофакторными механизмами
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	DPG $<$ 7 мм рт. ст. и/или PVR $\leq$ 3 ед. Wood	

Примечания. РАРm – среднее давление в ЛА; РАWP – давление заклинивания; PVR – легочное сосудистое сопротивление; DPG – градиент диастолического давления (диастолическое давление в ЛА – среднее давление в ЛА).

тяжелая ЛГ, преимущественно при сочетании эмфиземы и распространенного фиброза. Чаще всего причиной ЛГ является ХОЗЛ [9].

Распространенность ЛГ при хронической ТЭЛА составляет 3,2 случая на 1 млн населения. У выживших после острой ТЭЛА ЛГ диагностируется в 0,5-3,8% случаев [10, 11].

Вместе с тем на сегодняшний день существует проблема крайне малого количества информации о демографии и течении заболевания у данной части популяции больных ЛГ, что диктует необходимость создания региональных и государственных регистров в качестве методологического подхода к изучению проблемы.

Актуальной задачей является своевременная диагностика синдрома ЛГ, а также информирование об этой патологии широкого круга специалистов, поскольку, как уже подчеркивалось, она способна осложнять различные заболевания.

Рекомендации ERS (2015) предлагают диагностировать ЛГ на основании клинических данных, включающих анамнез, развитие симптомов и физикальное исследование. Важная роль в подтверждении диагноза ЛГ отводится результатам инструментальных методов исследования, интерпретированным опытными специалистами.

Диагностический алгоритм выстраивается на результатах, подтверждающих или исключающих заболевание, сопровождающиеся развитием ЛГ (группы 2-5).

Инструментальные методы диагностики ЛГ включают как неинвазивные (электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), спирометрия, компьютерная томография высокого разрешения), так и инвазивные методы диагностики (вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография, катетеризация правых отделов сердца с определением давления в сосудах малого круга кровообращения).

Целесообразность использования каждого из диагностических методов прежде всего обусловлена этиологией ЛГ.

**Каковы же место и роль ЭхоКГ в данном процессе? Ультразвуковое исследование сердца позволяет решить главную задачу и определить дальнейшую терапевтическую тактику: установить, на каком уровне отмечается поражение — либо это артерии малого круга кровообращения и речь идет о прекапиллярной ЛГ, либо это посткапиллярная ЛГ с первичным повышением давления в левых отделах сердца и легочных венах.**

Американский консенсус и Европейские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ предлагают рассматривать ЭхоКГ как метод скрининга для верификации данной патологии [12-14].

ЭхоКГ позволяет объяснить причину повышения давления в правых отделах сердца (выявляет предсердные и желудочковые шунты, врожденные аномалии, клапанные поражения, ТЭЛА, хроническую СН и пр.), оценить степень гипертензии малого круга, определить структурно-функциональные нарушения со стороны ПЖ при ЛГ.

С помощью метода трансторакальной ЭхоКГ оценивают состояние сердечной мышцы и камер сердца для выявления гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, диагностики патологии миокарда и клапанного аппарата, нарушений гемодинамики (табл. 4). В последних рекомендациях говорится, что трансторакальной ЭхоКГ недостаточно для суждения о мягкой или малосимптомной ЛГ в связи с методическими неточностями исследования и индивидуальными особенностями пациентов. В клиническом контексте результаты ЭхоКГ-исследования необходимы для принятия решения о выполнении катетеризации сердца [15-17].

Чреспищеводную ЭхоКГ используют у пациентов с наличием ЛГ, чаще всего с целью уточнения причины, ее вызвавшей. Так, с помощью данной методики удается выявить дефекты межпредсердной перегородки с локализацией у места впадения нижней и верхней полых вен (дефекты венозного синуса), наличие частичного аномального дренажа легочных вен, а также подтвердить диагноз тромбоэмболической ЛГ — визуализировать наличие тромботических масс в ветвях ЛА. В целом чреспищеводная ЭхоКГ не имеет преимуществ в диагностике ЛГ перед трансторакальной ЭхоКГ.

У пациентов с ЛГ развиваются нарушения морфометрических и гемодинамических параметров, которые можно обнаружить методом трансторакальной ЭхоКГ, проводимой по стандартным методикам, рекомендуемым американским и европейским обществами по эхокардиографии [13, 14].

Ультразвуковыми признаками ЛГ являются: дилатация полости ПЖ  $>2,6$  см, измеренной по длинной оси из парастернального доступа, гипертрофия его свободной стенки  $>0,5$  см (рис. 1), вдавливание базального сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) в полость ЛЖ в диастолу вследствие повышения давления в правых отделах сердца (рис. 2), увеличение соотношения медиально-латеральных

размеров ПЖ и ЛЖ сердца, измеренных из верхушечной четырехкамерной позиции, дилатация правого предсердия (рис. 3), дилатация ствола >3 см и ветвей ЛА (рис. 4), дилатация нижней полой вены (НПВ) >2 см с коллабированием ее на вдохе менее чем на 50% (рис. 5).

Допплерографическое исследование внутрисердечной гемодинамики существенно повышает диагностическую ценность ЭхоКГ в выявлении ЛГ, поскольку позволяет оценить степень гипертензии малого круга кровообращения. С помощью доплерографии можно рассчитать систолическое давление в ЛА (СДЛА), которое эквивалентно СД в ПЖ при отсутствии стеноза ЛА. СДЛА вычисляют по формуле:

СДЛА (мм рт. ст.) = СДПЖ (мм рт. ст.) + ДПП (мм рт. ст.), где СДПЖ – систолическое давление в ПЖ; ДПП – давление в правом предсердии.

СДПЖ равняется градиенту давления ( $\Delta P$ ) между ПЖ и правым предсердием, которое определяют

по максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации (СТР), измеренной в режиме постоянного волнового доплера (рис. 6), с помощью уравнения Бернулли:

$\Delta P = 4V^2$ , где V – максимальная скорость доплеровского спектра (м/с).

Для расчета давления в правом предсердии измеряют размеры НПВ приблизительно на расстоянии 2 см от места ее впадения в правое предсердие. Кроме абсолютных размеров НПВ, необходимо определить уровень ее коллабирования (%) на вдохе. Величины этих значений определяют величину ДПП:

НПВ  $\leq 2,1$  см; уровень спадения на вдохе  $\geq 50\%$ ;  
ДПП=0-5 мм рт. ст. (норма);

НПВ >2,1 см; уровень спадения на вдохе  $\geq 50\%$ ;  
ДПП=6-10 мм рт. ст.;

НПВ >2,1 см; уровень спадения на вдохе <50%;  
ДПП=10-15 мм рт. ст.;

НПВ >2,1 см; спаение на вдохе отсутствует;  
ДПП >15 мм рт. ст.

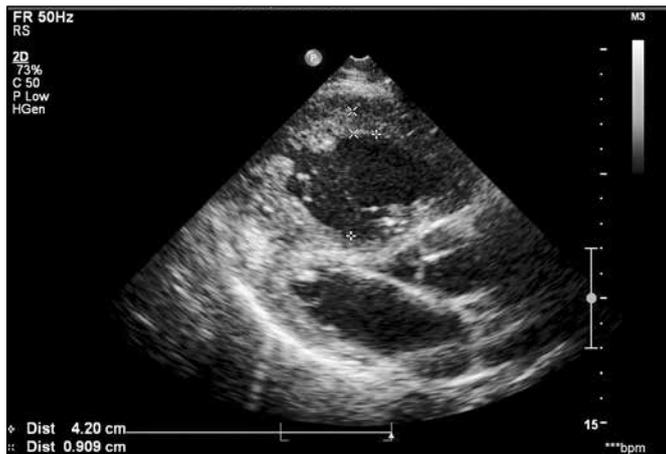


Рис. 1. Дилатация и гипертрофия ПЖ при ЛГ



Рис. 2. Вдавливание базального отдела МЖП в полость ЛЖ в диастолу при ЛГ

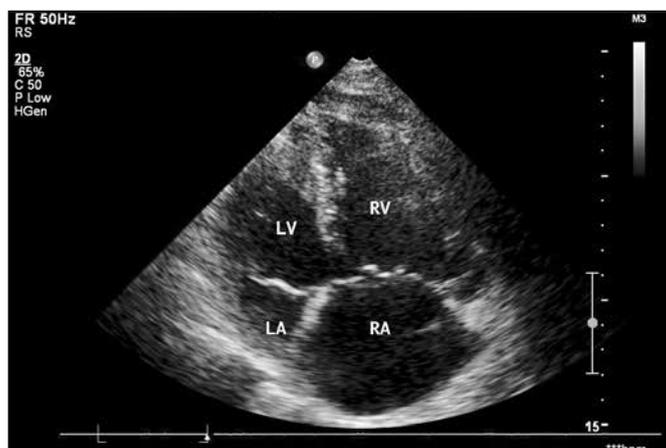


Рис. 3. Дилатация правого предсердия и ПЖ и доминирование правых отделов сердца над левыми из четырехкамерной верхушечной позиции при ЛГ



Рис. 4. Дилатация ствола ЛА при ЛГ



Рис. 5. Дилатация НПВ >2 см у места ее впадения в правое предсердие

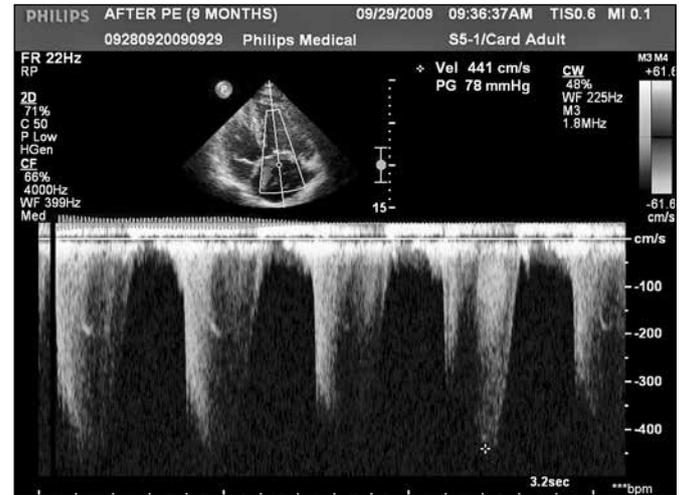


Рис. 6. Методика расчета СДЛА по струе трикуспидальной регургитации

Однако, учитывая неточности оценки ДПП с использованием производных переменных, эксперты ESC/ERS рекомендуют применять постоянноволновое доплеровское картирование для измерения скорости СТР, а не расчетного СДЛА в качестве основного показателя для определения вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ.

При затруднениях определения СТР из-за невыраженности ТР рекомендуется использовать так называемую ЭхоКГ с контрастированием. В качестве контраста применяют физиологический раствор, который взбалтывают до образования мелких пузырьков газа с последующим его внутривенным введением. Наличие газов в полости правого предсердия позволяет более четко выявить регургитацию на трикуспидальном клапане, если таковая имеет место.

В то же время авторы рекомендаций акцентируют внимание на том, что ЛГ нельзя достоверно исключить по значению СТР, определенному эхокардиографически. Поэтому при постановке диагноза ЛГ даже при казалось бы невысоких значениях СТР следует принимать во внимание другие ЭхоКГ-признаки данной патологии (табл. 2).

**Измерение среднего давления в ЛА (ДЛАСр) методом доплерографии.** ДЛАСр определяют по спектру кровотока в ЛА, измеренного на уровне ее клапанов в режиме импульсно-волнового доплера (PW-доплер). Существуют различные формулы для расчета ДЛАСр:

– наиболее распространен метод Китабатаке:  $AcT/ET$  (рис. 7), где  $AcT$  – время ускорения кровотока в ЛА (мс);  $ET$  – общая длительность кровотока в ЛА (мс). Полученное соотношение подставляют в специальную номограмму и рассчитывают ДЛАСр. Чем выше среднее давление в ЛА, тем короче  $AcT$ :

$$- ДЛАСр = 0,61 СДЛА + 2;$$

$$- ДЛАСр = 79 - 0,45 \times AcT;$$

–  $ДЛАСр = 2/3 ДДЛА + 1/3 СДЛА$ , где  $ДДЛА$  – диастолическое давление в ЛА (мм рт. ст.).

При наличии регургитации на клапане ЛА, что нередко наблюдается вследствие дилатации ее ствола при ЛГ, ДЛАСр можно вычислить по раннему диастолическому пику струи легочной регургитации. Градиент давления между ЛА и ПЖ, рассчитанный по формуле Бернулли, отражает среднее давление в ЛА (рис. 8).

Допплер-ЭхоКГ позволяет также неинвазивно оценить  $ДДЛА$ , которое отражает давление заклинивания в легочных капиллярах.

Таблица 2. ЭхоКГ-признаки, позволяющие предполагать ЛГ (в дополнение к изменению СТР)

Желудочки сердца	ЛА	НПВ и правое предсердие
Соотношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0	Ускорение оттока из ПЖ <105 мс и/или среднесистолическая зазубрина	Диаметр НПВ >21 мм с уменьшением инспираторного коллапса
Смещение МЖП (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической легочной регургитации >2,2 м/с	Площадь правого предсердия >18 см <sup>2</sup>
	Диаметр ЛА >25 мм	



Рис. 7. Методика вычисления ДЛАСр по спектру кровотока в ЛА (метод Китабатаке)



Рис. 8. Расчет ДЛАСр по величине раннего диастолического пика струи легочной регургитации

ДДЛА = конечно-диастолический градиент легочной регургитации + давление в правом предсердии.

Конечно-диастолический градиент давления легочной регургитации определяют с помощью уравнения Бернулли, по скорости струи легочной регургитации в конце диастолы (рис. 9); ДПП рассчитывают по методике, приведенной выше.

**Определение резистентности легочных сосудов (pulmonary vascular resistance, PVR) методом доплер-ЭхоКГ.** PVR – важный гемодинамический показатель, необходимый для диагностики ЛГ. Расчет PVR дает возможность определить этиологию ЛГ (пост- или прекапиллярная), оценить эффективность ее лечения и прогноз.

Несмотря на то что катетеризация правых отделов сердца является наиболее точным методом измерения PVR, доплер-ЭхоКГ позволяет неинвазивно определить этот параметр.

Резистентность сосудов измеряют в единицах Вуда (Wood's units, wu):

$PVR \text{ (Wood's units)} = [\text{Peak TR velocity (m/s)} / \text{RVOT velocity time integral (cm)}] \times 10 + 0,16$ , где Peak TR velocity – максимальная СТР (рис. 10, а); RVOT – интеграл «время-скорость» спектра кровотока в выходном отделе ПЖ (рис. 10, б).

В норме  $PVR < 3 \text{ wu}$ .

**ЭхоКГ-оценка функции ПЖ.** Сложная геометрия ПЖ затрудняет оценку его объемных параметров и сократительной способности. Изменение площади сечения ПЖ, измеренной в четырехкамерной верхушечной позиции (RV fractional area – RVFA, %), – наиболее простой метод оценки сократительной способности этой камеры сердца (рис. 11).

$RVFA \text{ (\%)} = \text{конечно-диастолическая площадь сечения ПЖ} / \text{конечно-систолическая площадь сечения ПЖ}$ . Этот показатель сильно коррелирует с ФВ ПЖ,

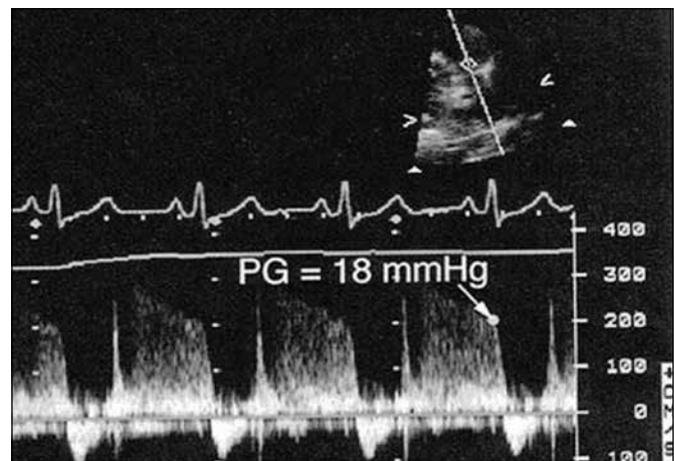


Рис. 9. Расчет ДДЛА по величине скорости струи легочной регургитации в конце диастолы

измеренной методом магнитно-резонансной томографии – МРТ ( $r=0,88$ ).

В таблице 3 представлен диапазон значений параметров ПЖ, которые характеризуют степень его структурно-функционального ремоделирования.

Для оценки глобальной сократительной функции ПЖ используют также индекс Tei (1996) – негеометрический индекс глобальной сократительной функции желудочка, который не зависит от пред- и постнагрузки (рис. 12). Его вычисляют на основании трех временных интервалов: изоволюмического времени сокращения ПЖ (IVCT), изоволюмического времени расслабления ПЖ (IVRT) и времени изгнания из ПЖ (ET) по формуле:  $MPI = (IVRT + IVCT) / ET$ .

Высокой диагностической ценностью при оценке сократительной функции ПЖ обладает ЭхоКГ-параметр, измеряемый в М-режиме (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), – амплитуда движения кольца трикуспидального клапана в систолу. При наличии тканевого доплера визуализация движения кольца трикуспидального клапана более четкая, что облегчает измерение TAPSE (рис. 13).



Рис. 10, а. Методика определения резистентности сосудов легких



Рис. 10, б. Методика определения резистентности сосудов легких

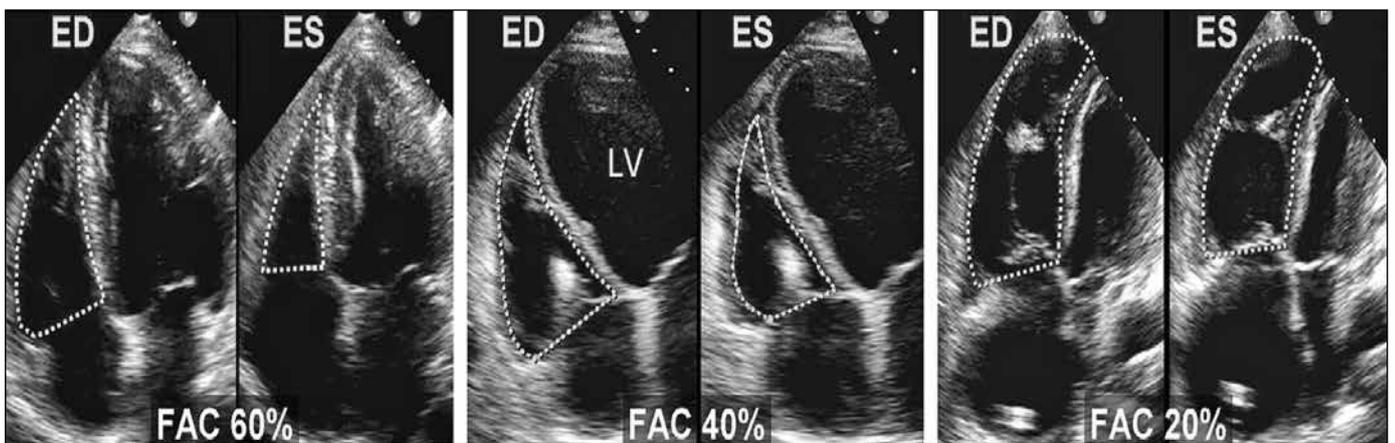
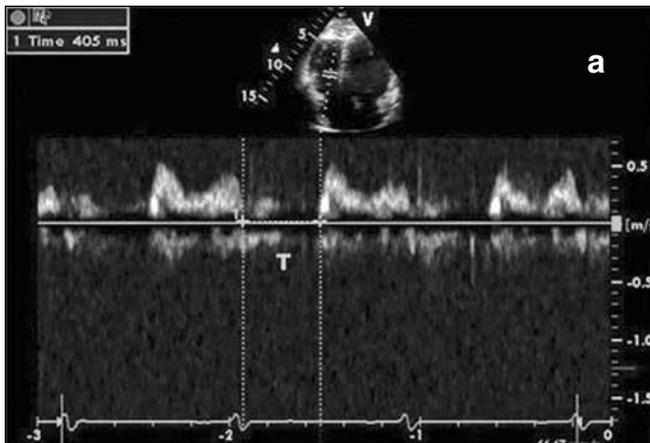


Рис. 11. Измерение площади сечения правого желудочка (RVA) в систолу и диастолу из четырехкамерной верхушечной позиции



б

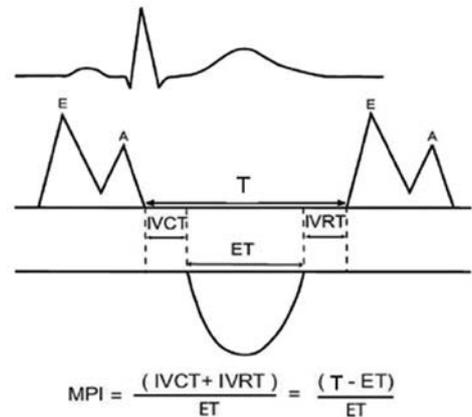


Рис. 12. Схематическое изображение индекса Tei (а) и реальное измерение его методом доплерографии (б)

В норме амплитуда движения кольца трикуспидального клапана к верхушке составляет 1,5-2 см; снижение экскурсии <1,5 см ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ЛГ. TAPSE сильно коррелирует с ФВ ПЖ, установленной методом МРТ в реальном времени ( $r=0,62$ ). Этот параметр можно рассматривать в качестве прогностического критерия выживаемости пациентов с ЛГ:

– TAPSE >18 мм: годовичная выживаемость – 94%, двухлетняя – 88%;

– TAPSE <18 мм: годовичная выживаемость – 60%, двухлетняя – 50%.

В рекомендациях 2015 года подчеркивается, что ЭхоКГ должна установить уровень вероятности ЛГ по совокупности ряда ультразвуковых критериев, если у пациента есть клинические симптомы, характерные для данной патологии (табл. 3).

Определены также ЭхоКГ-параметры, которые необходимо использовать наряду с СТР для определения степени вероятности ЛГ (табл. 4).

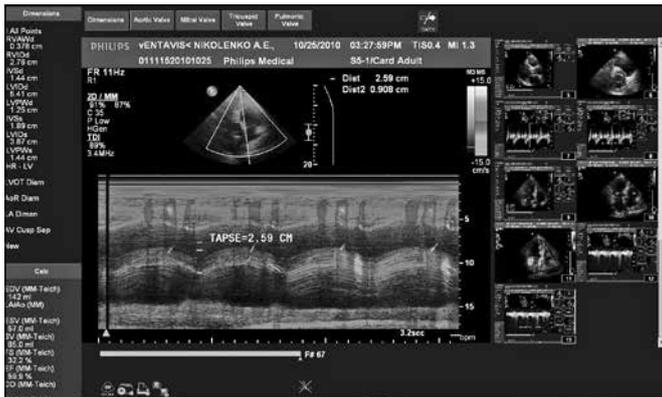


Рис. 13. Измерение TAPSE в М-режиме

Как указывалось выше, метод ЭхоКГ может успешно применяться для уточнения этиологии ЛГ, в частности для подтверждения дефектов перегородок и патологических сбросов на уровне магистральных сосудов, стенотических поражений камер сердца и клапанного аппарата.

В случаях выявления диастолической дисфункции ЛЖ следует прицельно оценить другие параметры, позволяющие установить диагноз ЛГ. Это крайне важно для выбора тактики лечения пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ, но с клиническими признаками застоя в малом круге кровообращения, обусловленном наличием изолированной диастолической СН (АГ, гипертрофическая кардиомиопатия и др).

В рекомендациях ESC/ERS указывается, что катетеризацию правых отделов сердца следует рассматривать в качестве подтверждающего диагностического метода, если диагноз остается не до конца выясненным после применения неинвазивных методов исследования.

Также диагностическая ценность ЭхоКГ и доплерографического исследования на сегодняшний день остается не до конца установленной при выявлении ультразвуковых признаков ЛГ на фоне физической нагрузки. Авторы рекомендаций указывают, что для окончательного решения данного вопроса необходимо проведение дополнительных проспективных исследований.

ЭхоКГ-критерии – TAPSE, наличие выпота в перикарде, сердечный индекс (CI) и давление в правом предсердии наряду с динамикой прогрессирования патологического процесса, результатами нагрузочных тестов (тест с 6-минутной ходьбой), кардиопульмонального тестирования с определением газового состава крови и уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (pro-BNP) предложены в качестве основных прогностических критериев течения ЛГ. Этот факт, несомненно, является подтверждением того, что ЭхоКГ нельзя рассматривать лишь как метод скрининга ЛГ. Данный метод играет основную роль в диагностическом процессе, обеспечении динамического контроля за течением заболевания и эффективностью лечебных мероприятий.

Таблица 3. Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ у симптомных пациентов с подозрением на ЛГ		
Пиковая СТР (м/с)	Наличие других ЭхоКГ-признаков ЛГ	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не определяется	Нет	Низкая
≤2,8 или не определяется	Есть	Промежуточная
2,9-3,4	Нет	Промежуточная
2,9-3,4	Есть	Высокая
>3,4	Не требуется	Высокая

Таблица 4. ЭхоКГ-критерии наличия ЛГ (А, В, С)		
А. Желудочки	В. ЛА	С. НПВ и правое предсердие
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1	Время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <105 м/с и/или среднесистолическое прикрытие	Диаметр нижней полой вены >2,1 см в сочетании с уменьшением ее спадения на вдохе (<50% при резком вдохе через нос или <20% при спокойном дыхании)
Уплотнение МЖП (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или в диастолу)	Скорость ранней диастолической пульмональной регургитации >2,2 м/с	Площадь правого предсердия >18 см <sup>2</sup> , измеренная в конце систолы
Примечание. Для изменения уровня вероятности наличия ЛГ необходимо сочетание как минимум двух признаков из категорий А/В/С.		

**Література**

1. Galie N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galie, M. Humbert, J.-L. Vachiery et al. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
2. Hoepfer M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl): D42-D50.
3. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
4. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V., et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109.
5. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 1023-1030.
6. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (Suppl): S55-S56.
7. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 233-241.
8. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496.
9. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A., et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292-301.
10. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-2264.
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124: 1973-1981.
12. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713.
13. Lang R. M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 233-271.
14. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W., et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J*. 1986; 56: 33-44.
15. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 735-740.
16. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 615-621.
17. Nathan S.D., Shlobin O.A., Barnett S.D., et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008; 102: 1305-310. ■

# Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать

**А.Н. Беловол, И.И. Князькова**

Харьковский национальный медицинский университет

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, тяжелых и неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и имеет тенденцию к неуклонному увеличению распространенности в популяции кардиологических больных [1, 2]. Несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХСН, частота развития осложнений и смертность при данном синдроме остаются высокими как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [3-5]. Прогрессирование ХСН сопровождается резким снижением качества жизни и снижением или потерей трудоспособности пациентов [6, 7]. Именно поэтому продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН в первую очередь с позиций эффективного противодействия нейрогормональной активации, которая в настоящее время признается ведущим механизмом прогрессирования данной патологии [8]. Продемонстрировано, что подавление активности и/или блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в условиях длительного лечения больных ХСН позволяет увеличить продолжительность их жизни и направлена на повышение ее качества [9-12].

Несмотря на множество клинических исследований [13-17], подтвердивших высокую эффективность антагонистов рецепторов альдостерона при ХСН, эта группа препаратов в клинической практике используется недостаточно часто, причем как в Европе, так и в США (табл. 1).

В представленном обзоре рассмотрена роль альдостерона в патогенезе ХСН, фармакологические свойства и основные доказательства эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), а также обсуждаются возможные ограничения при назначении этого класса препаратов с точки зрения клинициста.

## Альдостерон и прогрессирование СН

Роль нейрогормонов в патогенезе ХСН принято представлять в виде весов, чаши которых в норме уравновешены и отражают баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, натрийуретические пептиды, брадикинин, простаглицлин и др.) и «негативные» (симпатoadrenalовая система, РААС, эндотелин, вазопрессин и др.) эффекты [22-24]. При ХСН баланс нейрогормональных структур нарушается в сторону прессорных составляющих и ассоциируется с деструкцией сердечной мышцы, снижением ударного объема, уменьшением сердечного выброса и нарушением кровоснабжения органов и тканей [25].

РААС представляет собой уникальную регуляторную систему, активация которой наблюдается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В результате активации РААС происходит задержка жидкости и вазоконстрикция, направленные на поддержание уровня артериального давления (АД), вследствие повышения постнагрузки, возрастания внутрижелудочкового давления и неблагоприятного влияния на процессы ремоделирования миокарда [26]. От активности циркулирующей РААС в значительной степени зависит синтез и секреция альдостерона — гормона с минералокортикоидной активностью, синтезируемого клетками клубочковой зоны коркового слоя надпочечников, главная функция которого заключается в поддержании водно-солевого баланса и регуляции уровня АД.

Увеличение секреции альдостерона происходит: 1) вследствие активации РААС и повышения синтеза ангиотензина II, который стимулирует синтез корой надпочечников другого эффектора системы — альдостерона; 2) под действием вазопрессина, катехоламинов, эндотелина-1, адренкортикотропного гормона, увеличения уровня калия в сыворотке крови (рис. 1). Кроме того, в регуляции

Таблица 1. Применение АМР при ХСН

Автор, дата публикации	Исследование	Период, гг.	Количество пациентов	Популяция пациентов	ЛС, применяемые при поступлении (ОСН) / в базальных условиях (ХСН)	ЛС, применяемые при выписке
<b>Европа</b>						
Niemenen и соавт., 2006 [18]	EHFS II	2004-2005	3580	Пациенты, госпитализированные с ОСН	БАБ – 43% ИАПФ – 55% АМР – 28%	БАБ – 61% ИАПФ – 71% АМР – 48%
Maggioni и соавт., 2010 [19]	ESC-HF Pilot	2009-2010	5118	Пациенты, поступившие в связи с ОСН, и пациенты с ХСН	ОСН: БАБ – 62% ИАПФ/БРА – 60% АМР – 33% ХСН: БАБ – 86,7% ИАПФ/БРА – 88,5% АМР – 43,7%	ОСН: БАБ – 80% ИАПФ/БРА – 78% АМР – 55%
<b>США</b>						
Fonarow и соавт., 2008 [20]	IMPROVE-HF	2005-2007	15 381	Пациенты с ХСН	БАБ – 86% ИАПФ/БРА – 80% АМР – 36%	
Albert и соавт., 2009 [21]	GWTG-HF	2005-2007	43 625	Пациенты с ОСН	Неизвестно	БАБ – 89,7% ИАПФ/БРА – 89,0% АМР – 32,5%
Krantz и соавт., 2011	GWTG-HF	2009-2010	9474	Пациенты с ОСН	БАБ – 72,6% ИАПФ/БРА – 65,3% АМР – 15,6%	БАБ – 94,6% ИАПФ/БРА – 92,9% АМР – 32,2%

Примечания. ЛС – лекарственные средства; ОСН – острая сердечная недостаточность; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов.

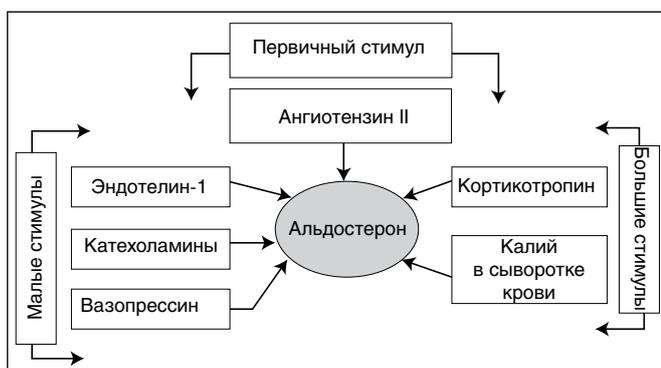


Рис. 1. Факторы, стимулирующие секрецию альдостерона

альдостерона принимают участие гипонатриемия и предсердный натрийуретический пептид. Контроль РААС над экспрессией ангиотензина II осуществляется посредством регуляции внутрисосудистого объема жидкости. Рецепторы в афферентных артериолах юкстагломерулярного аппарата чувствительны к уменьшению внутрисосудистого объема и стимулируют высвобождение ренина, что приводит к превращению ангиотензиногена в ангиотензин I, который далее расщепляется на ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ). Ангиотензин II принимает участие во многих патологических процессах, реализует множественные эффекты в организме, включая системную вазоконстрикцию, ремоделирование сердца, задержку натрия и воды посредством стимуляции секреции альдостерона.

Продемонстрировано, что альдостерон не только влияет на электролитный и водный обмен, но также играет ключевую роль в поражении органов-мишеней при разных сердечно-сосудистых заболеваниях (рис. 2).

**Альдостерон и почки**

Воздействуя на кортикоидные рецепторы 1 типа в области дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов, альдостерон усиливает реабсорбцию ионов натрия и воды и уменьшает реабсорбцию ионов калия и магния в почечных канальцах [28]. Кроме того, увеличивается всасывание в кровь ионов натрия и воды в кишечнике и уменьшается выведение натрия с потом и слюной. Альдостерон увеличивает объем циркулирующей крови, способствует повышению АД и увеличивает выведение ионов калия из организма. Механизмы

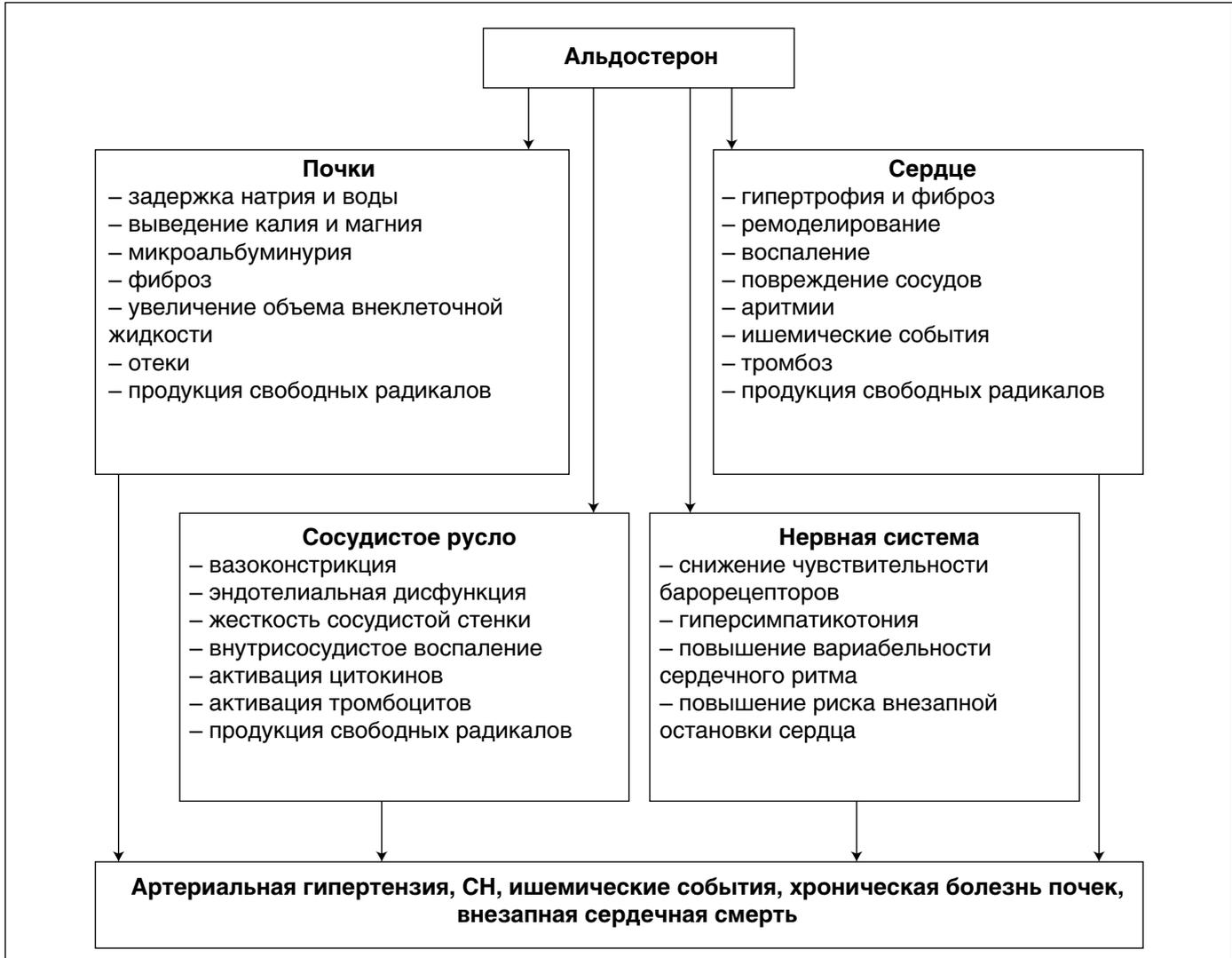


Рис. 2. Патофизиологические эффекты альдостерона (адаптировано по Н. Tamargo и соавт., 2014) [27]

натрийзадерживающего действия альдостерона имеют большое значение в патогенезе ХСН [29]. Так, в норме высокие дозы минералокортикоидов сначала увеличивают задержку натрия почками и объем внеклеточной жидкости, однако через 3-5 дней задержка натрия почками прекращается и натриевый баланс восстанавливается. Это так называемый механизм ускользания от минералокортикоид-опосредованной задержки натрия, развитие которого обусловлено увеличением доставки натрия в места действия альдостерона в собирательных трубках [30]. При ХСН не происходит ускользания от натрийсберегающего действия альдостерона. Это обусловлено уменьшением поступления натрия к дистальным канальцам и собирательным трубкам вследствие увеличения его реабсорбции под влиянием ангиотензина II и  $\alpha$ -адренергической стимуляции [31]. Наряду с этим альдостерон вносит вклад в разрастание соединительной ткани у пациентов с ХСН, что приводит к развитию нефросклероза [32].

Активация РААС обуславливает развитие оксидативного стресса, поскольку ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая способствует формированию активных радикалов кислорода [33]. Кроме того, ангиотензин II может непосредственно с помощью ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) стимулировать экспрессию провоспалительных генов, что запускает продукцию хемотаксических и адгезивных молекул, приводит к развитию воспаления, апоптоза, фиброза и усиливает поражение почек [34].

Увеличение концентрации альдостерона также является причиной развития оксидативного стресса вследствие повышения содержания галектина-3 и профибротического цитокина ТФР- $\beta$ , что способствует повышению уровня фибронектина и развитию почечного фиброза и гломерулосклероза. Экспериментально установлено, что ингибиторы АПФ и антагонисты альдостерона (эплеренон) снижают выраженность оксидативного стресса, предотвращают

появление гистологических признаков повреждения почек и уменьшают уровень креатинина и протеинурию [35].

### **Альдостерон и сердечно-сосудистая система**

Гипоперфузия стимулирует секрецию ренина, приводит к повышению уровня альдостерона и, как следствие, к увеличению внутрисосудистого объема и преднагрузки. Однако при СН проблема гипоперфузии связана не с низким уровнем объема, а с уменьшением ударного объема. В результате почки компенсаторно для повышения внутрисосудистого объема увеличивают нагрузку на сердце. Данные клинических исследований позволили установить значительное увеличение содержания альдостерона у пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми лицами [36]. Хотя альдостерон, как было показано, является неотъемлемым элементом поддержания водно-электролитного баланса, он также, как известно, обуславливает повреждение сердечно-сосудистой системы. Подобно ангиотензину II, чрезмерное увеличение уровня альдостерона может негативно сказываться при различных патологических состояниях. Продемонстрировано, что повышенные уровни альдостерона ассоциируются с повышением АД, вызывают гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) и развитие кардиального фиброза [37-39].

Необходимо отметить, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, ткани головного мозга, эндотелии сосудов, и его эффекты реализуются в месте синтеза. Экспериментально установлено, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Продемонстрировано, что альдостерон может индуцировать воспаление в эндотелии коронарных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, опосредованно участвуя в вазоконстрикции.

Хотя точный механизм, стимулирующий фиброз миокарда, остается дискуссионным, экспериментальные исследования позволяют предположить, что определенную роль может играть увеличение количества ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1) [40, 41]. Отмечено, что альдостерон повышает экспрессию мРНК, кодирующей АПФ, и приводит к увеличению уровня ангиотензина II [43]. Данные экспериментальных работ [44] позволили предположить наличие синергизма между ангиотензином II и альдостероном, а также взаимодействия между МР и AT1-рецепторами. Экспериментально установлено,

что структурно-функциональные нарушения, стимулированные ангиотензином II, частично корректировались при введении спиронолактона [42].

МР выявлены не только в эпителиальных клетках почечных канальцев, но и в неэпителиальных (в том числе кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и др.) тканях. Активация данных рецепторов обуславливает структурные изменения миокарда и развитие желудочковых нарушений ритма [45, 46].

В эксперименте [47] на модели крыс с повышенной экспрессией МР на кардиомиоцитах отмечено, что альдостерон регулирует 265 генов при связывании с кардиомиоцитами; один из этих генов контролирует активность фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor). Показано, что не только альдостерон, но и кортизол связывается с МР, расположенными на клетках миокарда, поскольку они обладают низкой специфичностью и имеют одинаковую чувствительность и к альдостерону, и к кортизолу, а концентрация кортизола в крови и в сердце значительно выше уровня альдостерона [47]. Результаты клинического исследования [48] позволили установить, что активность фермента 11 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы 2 типа (11 $\beta$ -HSD2) в миокарде слишком низкая для осуществления реакции превращения кортизола в неактивный кортизон. Назначение антиминералокортикоидного препарата пациентам без СН привело к кратковременному высвобождению связанного с тканью миокарда меченого изотопа кортизола по данным ангиографии, что доказывает возможность взаимодействия кортизола с МР.

Известно, что для активации МР необходимо присутствие натрия, однако в последнее время появились доказательства, подтверждающие, что активация МР возможна при увеличении количества активных форм кислорода (ROS), независимо от увеличения количества ионов натрия [49]. Активация МР ассоциируется с рядом эффектов, включая увеличение содержания ROS, провоспалительных цитокинов, снижение уровня оксида азота, активацию и инфильтрацию макрофагов (рис. 3).

Активация МР в почках связана с задержкой натрия и потерей калия, а также гибелью подоцитов и увеличением мезангиального фиброза, что приводит к прогрессированию почечной дисфункции. На уровне миокарда активация данных рецепторов ассоциируется с гипертрофией миокарда, фиброзом и гибелью клеток, тогда как в сосудистой стенке

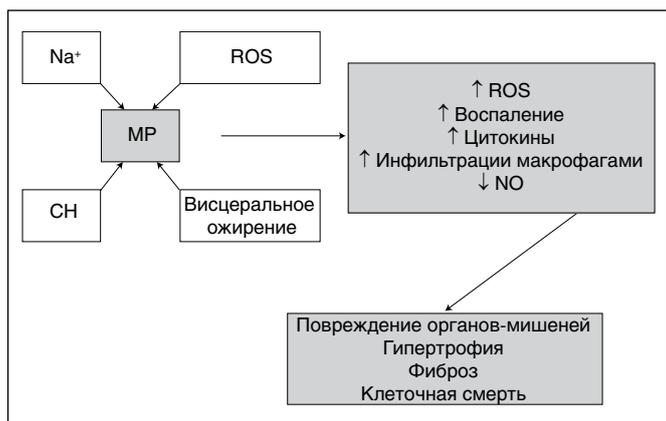


Рис. 3. Эффекты активации МР [50]

Примечания. Na<sup>+</sup> – ионы натрия; NO – оксид азота; ROS – активные формы кислорода.

активация МР связана с эндотелиальной дисфункцией, периваскулярным фиброзом и увеличением жесткости сосудистой стенки [51]. Отмечено, что активация МР играет важную роль в развитии фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, отчасти вследствие влияния на транспорт кальция в миокардиальные клетки, а также увеличения фиброза и электрической неоднородности [52]. Сообщается о том, что активация МР связана с увеличением резистентности к инсулину, что важно учитывать у пациентов не только с ХСН, но и с сахарным диабетом. Следует отметить, что антиминералокортикоидные препараты, наряду с блокадой эффектов альдостерона и/или кортизола, имеют важное значение в блокировании эффектов норадреналина из терминалей симпатического нерва и увеличении захвата норадреналина миокардом [53].

Следует также отметить способность альдостерона увеличивать экспрессию рецепторов к АТ1 и АПФ, что приводит к «замкнутому кругу» (рис. 4). Продемонстрировано, что лучшим способом блокады этого цикла является блокада ангиотензина II, и МР, это клинически подтверждено результатами исследований EPHEBUS и EMPHASIS-HF.

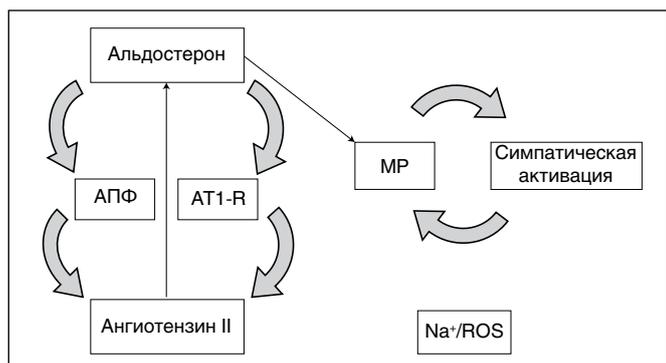


Рис. 4. «Порочный круг» активации МР [50]

Таким образом, блокада МР наряду с блокадой эффектов ангиотензина II и норадреналина является основой терапии пациентов с ХСН, что постулируется в международных и национальных рекомендациях.

### Клиническая фармакология АМР

В настоящее время в терапевтической практике применяются два соединения АМР. Спиринолактон – АМР первого поколения, синтезированный еще в конце 1950-х годов. Спиринолактон характеризуется высокой эффективностью, однако структурное подобие эндогенному прогестерону обуславливает перекрестную реактивность в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов. АМР второго поколения эплеренон отличается более высокой селективностью и относительно низкой аффинностью к этим рецепторам (табл. 2) [54]. Отмечено, что эплеренон примерно в 370 раз менее активен, чем спиринолактон, в отношении андрогенных рецепторов. Кроме того, эплеренон, в отличие от спиринолактона, лишен активности в отношении прогестероновых и глюкокортикоидных рецепторов даже в высокой концентрации.

**Фармакокинетические свойства** препаратов антагонистов рецепторов альдостерона представлены в таблице 3. Спиринолактон имеет более короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$  – 1,3-1,4 ч), и в процессе его метаболизма образуются три активных метаболита, которые удлиняют его активность (13,8-16,5 и 17-22 ч). Активные метаболиты

Таблица 2. Сравнение селективности к рецепторам стероидных гормонов человека у эплеренона и спиринолактона [55]

	Эплеренон (мкмоль)	Спиринолактон (мкмоль)
МР (IC <sub>50</sub> )	0,081	0,002
Андрогенный рецептор (IC <sub>50</sub> )	4,827	0,013
Глюкокортикоидный рецептор (IC <sub>50</sub> )	>100	2,899
Прогестероновый рецептор (EC <sub>50</sub> ) (агонист)	>100	2,619

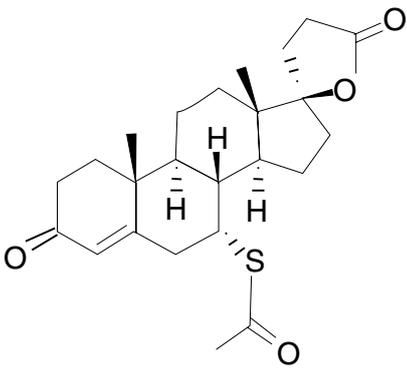
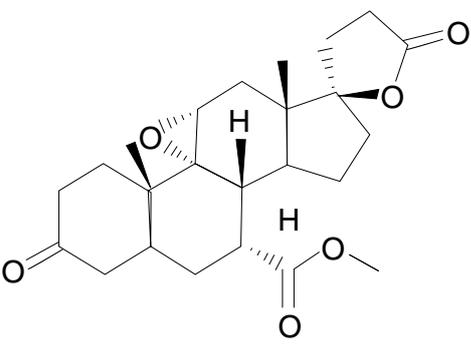
Примечания. IC<sub>50</sub>, или концентрация полумаксимального ингибирования, – концентрация антагониста, необходимая для 50% ингибирования 0,5 нмоль альдостерона для МР, 10 нмоль гидротестостерона для андрогенного рецептора и 5 нмоль дексаметазона для глюкокортикоидного рецептора; EC<sub>50</sub> – концентрация лиганда, при которой развивается эффект, равный половине от максимального в отношении активации прогестеронового рецептора.

спиринолактона выводятся почками, поэтому необходим тщательный мониторинг при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью [56]. Для эплеренона характерен быстрый метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов ( $T_{1/2}$  – 4-6 ч). Экскреция обоих препаратов

осуществляется преимущественно через почки (эплеренон – 67%, спиринолактон – 47-51%) и с калом (эплеренон – 32%, спиринолактон – 35-41%) [57].

Знание путей элиминации приобретает особое значение при определении соответствующих доз у пациентов с почечной и/или печеночной

**Таблица 3. Фармакокинетические свойства и клиническое применение антагонистов рецепторов альдостерона [58, 59]**

Показатель	Спиринолактон	Эплеренон
<b>Фармакологические свойства</b>		
Химическая структура		
Химическая формула	$C_{24}H_{32}O_4S$	$C_{24}H_{30}O_6$
Механизм действия	Конкурентный АМР	Конкурентный АМР
Аффинность к МР	Высокая	В 10-20 раз меньше
Селективность к МР	Неселективный (также связывается с глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами)	Высокоселективный
Ингибирование негеномных эффектов МР	Нет	Да
Абсорбция	Биодоступность – 73% (↑ при приеме пищи)	Биодоступность – 69%
Распределение	90% связывается с белками	50% связывается с белками
Метаболизм	Печень и почки (активные метаболиты)	Печень (3А4) (неактивные метаболиты)
Экскреция	Почки (47-51%) С калом (35-41%)	Почки (67%) С калом (32%)
Период полувыведения	Исходного соединения – 1,3-1,4 ч Активных метаболитов – 13,8-22 ч	4-6 ч
<b>Клиническое применение</b>		
Артериальная гипертензия	50-100 мг/сут (однократно или в несколько приемов) в течение 2 нед	50 мг однократно или в два приема
СН	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 8 нед (в зависимости от переносимости)	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 1 мес (в зависимости от переносимости)
Первичный гиперальдостеронизм	400 мг/сут	
Отечный синдром, ассоциированный с циррозом печени или нефротическим синдромом	100 мг/сут (25-200 мг)	
Гипокалиемия	25-100 мг/сут	

дисфункцією. Необхідно проявлять особу осто-  
рожність у пацієнтів з порушенням функції почек,  
поскольку при недостаточном выведении антагонис-  
та рецепторов альдостерона происходит накопление  
препарата, что приводит к увеличению concentra-  
ции калия в сыворотке. Как площадь под кривой  
концентрации (AUC), так и пиковая концентрация  
в плазме крови ( $C_{max}$ ) эплеренона повышаются при  
почечной недостаточности.

В исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in  
Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart  
Failure) [60] пациентам со скоростью клубочковой  
фильтрации 30 мл/мин/м<sup>2</sup> назначали более низ-  
кую дозу эплеренона (25 мг в альтернативные дни)  
с целью минимизации риска развития гиперкалие-  
мии. Такой подход был обусловлен отмеченным  
в более ранних исследованиях [61] повышением AUC  
и  $C_{max}$  эплеренона у пациентов с почечной недоста-  
точностью. Также особое внимание следует уделять  
пациентам с печеночной недостаточностью при ини-  
циации терапии как спиронолактоном, так и эплере-  
ноном. Так, AUC и  $C_{max}$  эплеренона увеличивались  
на 3,6 и 42% соответственно у пациентов при нали-  
чии печеночной недостаточности [62]. В исследова-  
нии L. Jackson и соавт. [63] не отмечено накопления  
при использовании канренона – основного метабо-  
лита спиронолактона, однако период полувыведения  
повышался с 13,5-24 до 50 ч (диапазон 32-105 ч)

у пяти пациентов с хроническим заболеванием пе-  
чени, что указывает на возможное продление дей-  
ствия спиронолактона.

AMP доказали свою эффективность в снижении  
частоты госпитализаций, а также в уменьшении  
сердечно-сосудистой смертности при хронической  
систолической СН, в том числе при назначении  
в раннем постинфарктном периоде (табл. 4).

#### AMP при систолической дисфункции и после инфаркта миокарда

В 1999 году были опубликованы результаты двой-  
ного слепого плацебо-контролируемого исследова-  
ния RALES (The Randomized Aldactone Evaluation  
Study) [64], в котором изучалось влияние дополни-  
тельного назначения антагониста альдостерона спи-  
ронолактона на смертность у 1663 пациентов с ХСН  
III и IV функциональных классов (ФК) по клас-  
сификации NYHA и выраженной систолической  
дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ – ФВ ЛЖ  
≤35%) (табл. 4). Пациенты были рандомизированы  
на прием плацебо или спиронолактона (25-50 мг/сут,  
средняя доза – 27 мг/сут). Длительность исследо-  
вания составила 24 мес. Примечательно, что ис-  
следование было закончено досрочно, после того  
как была обнаружена значительно более низкая  
смертность в группе больных, принимавших спи-  
ронолактон, по сравнению с плацебо. Первичной

Таблица 4. Различия клинических исследований RALES, EPHEBUS и EMPHASIS-HF

	RALES	EPHEBUS	EMPHASIS-HF
Число пациентов	1663	6632	2737
Препарат	Спиронолактон	Эплеренон	Эплеренон
Средняя доза препарата, мг/сут	27,0	42,6	39,1
ФК по NYHA	III-IV	II-IV	II
ФВ ЛЖ, %	26	33	26
Ишемическая этиология, %	55	100	70
ИАПФ/БРА, %	95	97	96
БАБ, %	11	75	86
Диуретики, %	100	60	84
Время проведения, гг.	1995-1996	1999-2001	2006-2010
Период наблюдения, мес	24	16	21
Смертность за 1 год, %			
общая	25	14	8
сердечно-сосудистая	18	12	7
Госпитализации по поводу ХСН, %	-35	-15	-42

конечной точкой была смертность от всех причин, регистрируемая в 35% случаев в группе спиронолактона против 46% в группе плацебо (относительный риск, ОР 0,7; 95% доверительный интервал, ДИ 0,60-0,82;  $p=0,0001$ ). Вторичные конечные точки включали смертность от сердечных причин, частоту госпитализаций, динамику ФК по NYHA, которые также уменьшались или улучшались в группе спиронолактона.

Исследование RALES показало, что благоприятные эффекты антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН превышали таковые ингибиторов АПФ. Следует отметить, что лишь 11% участников исследования получали  $\beta$ -адреноблокаторы. Вместе с тем продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших и ингибиторы АПФ, и  $\beta$ -блокаторы. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ингибиторов АПФ.

В 2011 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPHASIS-HF (The Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [65], в котором оценивалась эффективность дополнительного назначения эплеренона у пациентов с ХСН II ФК по NYHA и дисфункцией ЛЖ к оптимальной медикаментозной терапии (табл. 4). Эплеренон назначали в дозе 25-50 мг/сут (средняя суточная доза – 39,1 мг через 5 мес) в дополнение к стандартной терапии. В исследование были включены 2737 пациентов с симптомами ХСН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  (возможно, имело место включение пациентов с ФВ ЛЖ  $> 30\%$ , но  $< 35\%$  при условии, что на электрокардиограмме длительность комплекса QRS составляла  $> 130$  мс). Первичная композитная конечная точка (сочетание смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу ухудшения течения СН) регистрировалась в 18,3% случаев в группе эплеренона и в 25,9% – в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Исследование было прекращено досрочно в связи с доказанным преимуществом применения эплеренона. Период наблюдения составил 21 мес. Post hoc анализ [66] исследования EMPHASIS-HF показал, что у пациентов с легкой ХСН, получавших эплеренон, отмечена значительно меньшая частота госпитализаций вследствие ухудшения течения СН, особенно в течение первого года наблюдения.

В 2003 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [67], в котором оценивалась эффективность эплеренона у 6632 (3319 – в группе эплеренона и 3313 – в группе плацебо) пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ) по данным эхокардиографии и с признаками СН (хрипы в легких, признаки застоя в малом круге кровообращения при проведении рентгенографии, определение третьего тона при аускультации сердца) после острого инфаркта миокарда (ИМ). Больных включали в исследование на 3-14-й день от начала заболевания при условии клинической стабилизации. В исследование не включали пациентов с концентрацией калия в сыворотке крови  $> 5,0$  ммоль/л и креатинина  $> 2,5$  мг/дл. Начальная доза эплеренона составила 25 мг/сут. Через 4 нед дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут, если уровень калия в сыворотке крови не превышал 5 ммоль/л. Средняя продолжительность исследования составила 16 мес. Средняя доза эплеренона – 42,6 мг/сут. Установлено, что дополнительное назначение эплеренона к стандартной терапии после ИМ приводило к достоверному снижению общей смертности на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96;  $p=0,008$ ), а также сердечно-сосудистой смертности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,95;  $p=0,002$ ). Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смерти на 21%. Риск смерти от повторного острого ИМ, СН и инсульта достоверно не отличался в группах пациентов, получавших эплеренон или плацебо.

В группе эплеренона также отмечалось уменьшение числа госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин, причем в наибольшей степени снижалось количество госпитализаций, связанных с СН. В целом в группе эплеренона отмечалось достоверное снижение частоты достижения конечных точек – всех случаев смерти и всех госпитализаций (1730 – в группе эплеренона, 1829 – в группе плацебо). Анализ данных о риске смерти и повторных госпитализациях проводился и в отдельных подгруппах. Положительный эффект от приема эплеренона в отношении общей смертности был более выражен у больных с артериальной гипертензией в анамнезе, имевших нормальный уровень

креатинина на момент рандомизации; у пациентов с высоким пульсовым давлением ( $>45$  мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами. В группах эплеренона и плацебо после наблюдения на протяжении года систолическое и диастолическое АД увеличивалось в сравнении с исходными уровнями, но в группе эплеренона прирост АД был достоверно меньшим. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась. Эплеренон был по меньшей мере столь же эффективным как у пациентов, принимавших  $\beta$ -блокаторы и ингибиторы АПФ, так и у тех, кто принимал только один из этих препаратов. В целом исследование EPHEBUS показало, что добавление антагониста альдостерона к стандартной терапии приводит к дальнейшему снижению заболеваемости и смертности у хорошо леченных пациентов после ИМ.

В 2015 году на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены результаты исследования ALBATROSS (The Aldosterone Blockade Early After Acute Myocardial Infarction) [68]. В исследование были включены 1603 пациента с ИМ (в 92% случаев – без СН), рандомизированные для стандартной терапии ( $n=801$ ) или дополнительного назначения антагониста альдостерона ( $n=802$ ) в виде внутривенного введения 200 мг канреноата с последующим приемом спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 6 мес. Первичная конечная точка (смерть, фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия, СН) регистрировалась в 12,2 и 11,8% случаев (ОР 0,97;  $p=0,81$ ) в группах стандартного лечения и дополнительного назначения антагониста альдостерона соответственно. В последней отмечено более частое развитие гиперкалиемии: 3 против 0,2% случаев в контроле ( $p<0,0001$ ). Однако в подгруппе пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST ( $n=1229$ ) дополнительная блокада альдостерона обеспечивала значительное снижение смертности (ОР 0,20; 95% ДИ 0,06–0,70;  $p=0,004$ ). Таким образом, противоречивость полученных данных требует проведения специального исследования.

Недавно опубликованные результаты исследования REMINDER свидетельствуют, что у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST добавление эплеренона к стандартной терапии в течение первых 12–24 ч ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности, повторных госпитализаций, развития желудочковых нарушений ритма, снижения ФВ  $<40\%$  или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида [69].

Таким образом, благодаря наличию доказательств эффективности антагонистов рецепторов альдостерона в снижении общей смертности у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ этим препаратам присвоен I класс в международных рекомендациях.

#### **АМР при СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ**

Продемонстрировано, что примерно у половины пациентов с ХСН ФВ ЛЖ не нарушена или незначительно снижена [70, 71]. В то же время у больных СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ клинические признаки и симптомы, качество жизни и прогноз заболевания подобны данным пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [72, 73]. Кроме того, у пациентов с острым ИМ ФВ ЛЖ значимо не изменяется благодаря применению современных лечебных алгоритмов [74].

Установлено, что активация МР альдостероном оказывает существенное влияние на течение СН и способствует постинфарктному ремоделированию сердца посредством ряда механизмов, включая активацию симпатической нервной системы, стимуляцию фиброза сердца и сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию, задержку натрия и потерю калия [75, 76]. АМР благодаря ингибированию перечисленных неблагоприятных эффектов [77] способны улучшить прогноз больных СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Подтверждением служат недавно проведенные исследования по оценке эффективности АМР у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ [78–83]. Несмотря на то что в некоторых исследованиях [78, 79] не отмечено существенного снижения смертности на фоне терапии АМР, все же были продемонстрированы дополнительные преимущества применения данной группы препаратов, в частности улучшение качества жизни, диастолической функции и замедление ремоделирования сердца [80–83].

Установлено, что больные СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ обычно старше больных СН с систолической дисфункцией ЛЖ; частота госпитализаций вследствие ухудшения течения СН у них высока и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения [84], что обуславливает необходимость использования эффективных, основанных на доказательствах методов лечения. Вместе с тем в ранее проведенных клинических исследованиях с применением ингибиторов АПФ [85] и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [86] не отмечено значительного снижения количества госпитализаций вследствие ухудшения течения СН.

Недавно был проведен метаанализ [87] 14 рандомизированных клинических исследований, включавший данные 6428 больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и пациентов, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ. Продемонстрировано, что у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии приводит к:

- снижению количества госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,98);
- улучшению качества жизни (взвешенная средняя разница – WMD -5,16; 95% ДИ от -8,03 до -2,30);
- уменьшению конечного диастолического диаметра ЛЖ (стандартизованная средняя разница -0,21; 95% ДИ 0,32-0,11);
- снижению содержания аминотерминального пептида проколлагена 3 типа (РПНП) в крови (WMD -1,50; 95% ДИ от -1,72 до -1,29).

Также установлено улучшение диастолической функции ЛЖ, в частности уменьшение  $E/e'$  (эхокардиографическая оценка давления наполнения ЛЖ, WMD -1,82; 95% ДИ от -2,23 до -1,42) у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и соотношения  $E/A$  (соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения, WMD 0,12; 95% ДИ 0,10-0,14) у больных, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ. В то же время существенного снижения уровня смертности от всех причин отмечено не было [87].

Таким образом, результаты метаанализа подтвердили потенциальную эффективность дополнительного назначения антагонистов альдостерона для снижения частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ без увеличения смертности. Уменьшение числа госпитализаций вследствие ухудшения течения СН позволяет снизить затраты на госпитализацию и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, терапия антагонистами альдостерона приводила к улучшению как диастолической, так и систолической функции ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что диастолическая дисфункция ЛЖ – основной патофизиологический механизм развития СН у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, и степень диастолической дисфункции коррелирует с риском смертности [88]. Причем в более ранних работах [89-91] на фоне медикаментозной терапии не наблюдалось значительного улучшения диастолической функции у пациентов

с сохраненной ФВ ЛЖ. Результаты метаанализа [87] подтвердили потенциальную клиническую значимость антагонистов альдостерона для улучшения диастолической функции у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Кроме того, терапия антагонистами альдостерона у данной категории больных приводила к увеличению ФВ ЛЖ.

Продемонстрировано, что терапия антагонистами альдостерона реверсирует ремоделирование сердца у пациентов с сохраненной систолической функцией посредством снижения конечного диастолического диаметра ЛЖ и содержания РПНП в крови. Причем более значимые результаты достигались по мере увеличения продолжительности лечения [87]. Поскольку уровень РПНП был предложен как показатель ремоделирования сердца и неблагоприятного клинического прогноза [92], его снижение может отражать положительное влияние антагонистов альдостерона на ремоделирование сердца.

Благоприятные эффекты антагонистов альдостерона у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ в основном объясняются улучшением эндотелиальной функции и замедлением ремоделирования сердца, а также уменьшением фиброза миокарда. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что индуцированная альдостероном активация МР представляет собой важный механизм для ряда патологических изменений при СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и для больных, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ [93, 94].

Установлено, что АМР посредством прямого ингибирования эффектов альдостерона уменьшают фиброз миокарда, улучшают эластические свойства сосудистой стенки и функцию эндотелия, уменьшают воспаление и оксидативный стресс, а также снижают секрецию норадреналина [95]. Предполагается, что благодаря этим эффектам улучшается диастолическая функция, что подтверждается данными эхокардиографии и снижением уровня РПНП – маркера процессов образования и деградации коллагена.

#### **Выбор препаратов и терапевтические рекомендации**

Большинство рекомендаций по применению антагонистов альдостерона у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ не дают четкого ответа, какой из препаратов – спиронолактон или эплеренон – является средством выбора. Поэтому при выборе препарата следует руководствоваться результатами клинических исследований, а подбор дозировок

проводить в соответствии со стратегией, применявшейся в этих исследованиях. Так, пациентам с тяжелой ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (исследование RALES) может быть рекомендован спиронолактон в дозе 12,5-50 мг/сут; а пациентам с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и легкими симптомами (исследование EMPHASIS-HF) – эплеренон в дозе 25-50 мг/сут.

Особо следует подчеркнуть наличие существенных различий между этими препаратами. Так, для эплеренона характерна более высокая селективность и относительно низкая аффинность к МР, в связи с чем у молодых мужчин предпочтительно назначение эплеренона, поскольку препарат не вызывает увеличения числа случаев гинекомастии. При невозможности проведения терапии из-за стоимости эплеренона в качестве альтернативы можно рекомендовать спиронолактон, но при развитии побочных эффектов следует переключиться на эплеренон.

Согласно результатам небольшого исследования [96] по применению антагонистов альдостерона у пациентов с сахарным диабетом в группе спиронолактона наблюдалось повышение уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) и кортизола, а также ухудшение эндотелиальной функции, тогда как в отношении эплеренона таких данных нет. Пациенты с хронической болезнью почек и/или сахарным диабетом имеют также более высокий риск развития гиперкалиемии, поэтому для них предпочтительным является эплеренон, имеющий более короткий период полувыведения, что будет способствовать более быстрому устранению данного побочного эффекта после прекращения приема препарата. Безусловно, при назначении антагонистов альдостероновых рецепторов риск развития гиперкалиемии остается, особенно при наличии у пациентов сопутствующей хронической болезни почек и/или сахарного диабета, однако тщательный отбор пациентов и последующий мониторинг содержания калия в сыворотке крови и почечной функции позволяют существенно его снизить. Во всяком случае, в крупномасштабных рандомизированных исследованиях по применению АМР у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, в частности RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF и TOPCAT, частота развития гиперкалиемии (содержание калия в сыворотке крови  $>5,5$  ммоль/л) была относительно низкой (максимально до 12%), а фатальных случаев гиперкалиемии не зарегистрировано. Аналогичным образом, несмотря на увеличение уровня креатинина в сыворотке

крови после начала терапии антагонистами альдостероновых рецепторов, не выявлено значительного увеличения частоты развития терминальной стадии почечной недостаточности или необходимости в проведении диализа.

Факторы риска развития гиперкалиемии суммированы в таблице 5.

Следует также подчеркнуть, что для более четкого определения различий в профиле безопасности спиронолактона и эплеренона у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ необходимо проведение соответствующих сравнительных рандомизированных исследований.

Практические рекомендации по применению антагонистов рецепторов альдостерона у пациентов с сердечно-сосудистой патологией следуют из полученных результатов клинических исследований (табл. 6).

#### Алгоритм назначения АМР [98]:

- начинать лечение необходимо с малых доз;
- контроль уровней  $K^+$  и креатинина в сыворотке крови через 1, 4, 8 и 12 нед; 6, 9 и 12 мес; далее каждые 6 мес лечения;
- если при применении стартовых доз антагонистов рецепторов альдостерона наблюдается повышение концентрации  $K^+ >5,5$  ммоль/л или креатинина  $>221$  мкмоль/л (2,5 мг/дл), необходимо уменьшить дозу препарата до 25 мг через день и тщательно мониторировать уровни  $K^+$  и креатинина крови;
- в случае увеличения концентрации  $K^+$  до  $\geq 6,0$  ммоль/л или креатинина  $>310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл) необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном или эплереноном и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

#### Заключение

Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов сердечно-сосудистой системы, и его роль в патогенезе ХСН в настоящее время представляется гораздо более весомой по сравнению с ранее существовавшим упрощенным представлением. Установлено, что альдостерон вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует процессы фиброза в миокарде и сосудах, приводит к задержке жидкости в организме и выраженным электролитным нарушениям, провоцируя опасные для жизни нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть у больных ХСН. Таким образом, негативное влияние повышенного уровня альдостерона на прогноз больных ХСН определяется его влиянием

Таблица 5. Факторы риска развития гиперкалиемии\* при применении АМР [97]

<p>Превышение доз**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– спиронолактон &gt;25 мг/сут</li> <li>– эплеренон &gt;50 мг/сут</li> </ul>
Концентрация K <sup>+</sup> в сыворотке крови >4,5 ммоль/л
Диета с высоким содержанием калия, калийсодержащие пищевые добавки, заменители соли на основе калия
Сахарный диабет
Поздние стадии СН, сопровождающиеся снижением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин)
<p>Уменьшение объема циркулирующей крови</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– связанное с лечением петлевыми и/или тиазидными диуретиками</li> <li>– интеркуррентные заболевания, обычно желудочно-кишечного тракта</li> </ul>
<p>Ухудшение функции почек на фоне приема спиронолактона или эплеренона</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– связанное с уровнем АД / эффективным объемом циркуляции на фоне сопутствующей блокады РААС</li> </ul>
Пожилыи возраст (в связи со снижением функции почек)
Представители европейской расы
<p>Прием препаратов, влияющих на гомеостаз калия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– β-адреноблокаторы</li> <li>– нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ЦОГ-2</li> <li>– гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный)</li> <li>– дигиталисная интоксикация</li> <li>– компонент триметоприм препарата Бактрим</li> <li>– ингибиторы кальциневрина: циклоспорин, такролимус</li> </ul>
<p>Примечания. *Повышение концентрации калия в сыворотке крови &gt;6 ммоль/л.                  **Доза спиронолактона и эплеренона превосходит дозу, применяемую в основных клинических исследованиях. Дозы, превышающие дозы, применяемые в клинических исследованиях, могут назначаться, если АМР назначают по другим причинам, не связанным с кардиопротекцией, например, у пациентов с постоянной гипокалиемией.</p>

Таблица 6. Дозирование антагонистов рецепторов альдостерона у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [50]

Состояние	Спиронолактон, мг/сут	Эплеренон, мг/сут
СН с систолической дисфункцией ЛЖ / после ИМ	25-50	До 50
СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ	25-50*	До 50
Острая СН**	100 (первые 3 дня)	?
Диализ / терминальная стадия заболевания почек***	12,5-25	?
<p>Примечания. *В исследовании TOPCAT применялись специальные дозы спиронолактона 15, 30 и 45 мг, но они не зарегистрированы для клинического применения.                  **Нерандомизированное открытое исследование.                  ***Небольшие рандомизированные исследования.</p>		

на ремоделирование миокарда с последующим развитием диастолической и систолической дисфункции, риском развития застойных явлений, коронарных нарушений, аритмий и внезапной смерти (вследствие электролитных нарушений).

Доказано, что АМР, назначенные дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с ХСН с систолической и диастолической

дисфункцией ЛЖ, постинфарктной СН. В то же время с целью соблюдения безопасности такой терапии необходимо проводить обязательный динамический мониторинг клинических и биохимических показателей. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности лечения и снижению риска развития побочных эффектов антагонистов альдостероновых рецепторов.

При сердечной  
недостаточности  
после ИМ  
защита является  
стандартом<sup>1</sup>

**ИНСПРА<sup>2</sup>**  
**ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ**  
при хронической  
сердечной  
недостаточности

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

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $< 30\%$ ). **Способ применения и дозы:** Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза Инспры® составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплеренонем 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, желателно 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 СYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Инфекции, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение функции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, бессонница, синкопе, головная боль, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, астенция, 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 эплеренонем. 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

**Литература**

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 6-13.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27; 131 (4): e29-322.
3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60-96.
4. Gheorghade M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes. *Am. Coll. Cardiol*. 2009 Feb 17; 53 (7): 557-73.
5. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P., et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur. J. Heart Fail*. 2015 Jun; 17 (6): 544-58. doi: 10.1002/ehf.289. Epub 2015 May 21.
6. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Луцак Е.А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 18-23.
7. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J*. 2014 Nov 7; 35 (42): 2950-9.
8. Білово О.М., Бабак О.Я., Князькова І.І. Хронічна серцева недостатність: патогенетичні механізми і клінічні аспекти лікування // Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2012. – 788 с.
9. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы // Рус. мед. журн. – 2014. – № 23. – С. 1689-1693.
10. Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA*. 2009; V. 302: 1658-1665.
11. Guichard J.L., Clark D. 3rd, Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc. Health Risk Manag*. 2013; V. 9: 321-331.
12. Zannad F., Gattis Stough W., Rossignol P., et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur. Heart J*. 2012; V. 33: 2782-2795.
13. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 709-17.
14. 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: 1309-21.
15. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 469-77.
16. Liu L.C.Y., Schutte E., Gansevoort R.T., van der Meer P., Voors A.A. Finenone: Third Generation Mineralocorticoid Receptor Antagonist for the Treatment of Heart Failure and Diabetic Kidney Disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2015; 24 (8): 1123-35.
17. Corvol P., Michaud A., Menard J., Freifeld M., Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spiro lactones: Mechanism of action. *Endocrinology*. 1975 Jul; 97 (1): 52-8.
18. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., et al. EuroHeart failure survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur. Heart J*. 2006 Nov; 27 (22): 2725036.
19. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M.C., Drozd J., et al. EURObservational research programme: The heart failure pilot survey (ESC-HF pilot). *Eur. J. Heart Fail*. 2010 Oct; 12 (10): 1076084.
20. Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M., Curtis A.B., Stough W.G., Gheorghade M., et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: Findings from IMPROVE-HF. *Circ. Heart Fail*. 2008 Jul; 1 (2): 98-106.
21. Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., Zhao X., Hernandez A.F., Peterson E.D., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA*. 2009 Oct 21; 302 (15): 1658-65.
22. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – 2002.
23. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl. J. Med*. 2008; Vol. 358: 2148-2159.
24. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 2. – С. 6-16.
25. Хроническая сердечная недостаточность: рук. для врачей / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
26. Nguyen Dinh Cat A., Jaïsser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2012; Vol. 21, Is. 2: 147-156.
27. Tamargo H., Solini A., Ruilope L.M. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin. Nephrol*. 2014; 34: 285-306.
28. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 251-256.
29. Namsolleck P., Unger T. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases. *Nephrol. Dial Transplant*. 2014; Vol. 29, Suppl. 1: i62-i68.
30. Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood Purif*. 2009; Vol. 27 (1): 28-32.
31. Makaritsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K., et al. Adaptation of renal function in heart failure. *Ren. Fail*. 2006; Vol. 28: 527-536.
32. Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; Vol. 19: 1459-1462.
33. Bongartz L.G., Soni S., Cramer M.-J., et al. Neuronal Nitric Oxide Synthase-Dependent Amelioration of Diastolic Dysfunction in Rats with Chronic Renocardiac Syndrome. *Cardiorenal. Med*. 2015 Feb; 5 (1): 69-78.
34. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J., et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nature Reviews Nephrology*. 2013; Vol. 9: 99-111.
35. Onozato M.L., Tojo A., Kobayashi N., Goto A., Matsuoka H., Fujita T. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol. Dial Transplant*. 2007 May; 22 (5): 1314-22. Epub 2007 Feb 26.
36. O'Neil R.G., Hayhurst R.A. Sodium-dependent modulation of the renal Na-K-ATPase: Influence of mineralocorticoids on the cortical collecting duct. *J. Membr. Biol*. 1985; 8: 169-179.
37. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. *J. Mol. Cell Cardiol*. 1993; 25: 563-575.
38. Robert V., Silvestre J.S., Charlemagne D., et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension*. 1995; 26 (6 Pt. 1): 971-978.
39. Young M., Fullerton M., Dilley R., Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J. Clin. Invest*. 1994; 93: 2578-2583.
40. Robert V., Heymes C., Silvestre J.S., Sabri A., Swynghedauw B., Delcarye C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: Role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension*. 1999; 33: 981-986.
41. Sun Y., Ramiers F., Weber K.T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc. Res*. 1997; 35: 138-147.
42. Virdis A., Neves M.F., Amiri F., Viel E., Touyz R.M., Schiffrin E.L. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension*. 2002; 40: 504-510.
43. Harda E., Yoshimura M., Yasue H., et al. Aldosterone induces angiotensin-converting enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*. 2001; 104: 137-139.
44. Min L.J., Mogi M., Iwanami J., et al. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc. Res*. 2007; 76: 506-516.
45. Gravez B., Tarjus F., Jaïsser A. Mineralocorticoid receptor and cardiac arrhythmia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2013; Vol. 40: 910-5.
46. Lavall D., Selzer C., Schuster P., et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J. Biol. Chem*. 2014; Vol. 289: 6656-6668.
47. Messaoudi S., Gravez B., Tarjus A., et al. Aldosterone-specific activation of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor in vivo. *Hypertension*. 2013 Feb; Vol. 61, Issue 2: 361-367.
48. Iqbal J., Andrew N.L., Cruden, C.J., et al. Displacement of cortisol from human heart by acute administration of a mineralocorticoid receptor antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; Vol. 1: jc20132049.
49. Hirata A., Maeda N., Nakatsuji H., et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012; 419: 182-187.
50. Pitt B., Ferreira J.P., Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017; Vol. 3: 48-57.
51. DeMarco V.G., Habibi J., Jia G., et al. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice. *Hypertension*. 2015; 66: 99-107.
52. Hermidorff M.M., Faria Gde O., Amancio Gde C., de Assis L.V., Isoldi M.C. Non-genomic effects of spironolactone and eplerenone in cardiomyocytes of neonatal Wistar rats: do they evoke cardioprotective pathways? *Biochem. Cell Biol*. 2015; 93: 83-93.
53. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2013; 167: 244-249.
54. Nappi J.M., Sieg A. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Vasc. Health Risk Manag*. 2011; 7: 353.

55. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell Endocrinol.* 2004 Mar 31; 217 (1-2): 27-31.
56. Gardiner P., Schrode K., Quinlan D., et al. Spironolactone metabolism: Steady-state serum levels of sulfur-containing metabolites. *J. Clin. Pharmacol.* 1989; 29: 342-347.
57. Inspra [Product information]. Chicago, IL: GD Searle; 2003.
58. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin. Cardiol.* 2008; 31: 153-158.
59. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // *Здоров'я України.* – 2009. – № 10/1 (червень). – С. 68-69.
60. Zannad F., McMurray J., Krum H., et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11-21.
61. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med.* 1994; 331: 250-258.
62. Brown N.J. Eplerenone: Cardiovascular protection. *Circulation.* 2003; 107: 2512-2518.
63. Jackson L., Branch R., Levine D., Ramsay L. Elimination of canrenone in congestive heart failure and chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 11: 177-179.
64. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709-717.
65. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* Jan 6, 2011; 364 (1): 11-21.
66. Rogers J.K., McMurray J.J., Pocock S.J., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation.* 2012; 126 (19): 2317-2323.
67. 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: 1309-1321.
68. Beygui F., Cayla G., Roule V. On behalf of the ALBATROSS Trial Investigators. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: The randomized ALBATROSS trial. *European Society of Cardiology 2015 Congress; August 30, 2015; London, UK. Abstract 1167.*
69. Prakash A. 62nd Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology: 9-11 March 2013; San Francisco, CA, USA. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2013; Vol. 13: 297-300.
70. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2006; 355: 251-9.
71. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett Jr. J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289: 194-202.
72. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 18-28.
73. Hoekstra T., Lesman-Leege I., van Veldhuisen D.J., Sanderman R., Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 1013-8.
74. Vatankulu M.A., Bacaksiz A., Sonmez O., Alihanoglu Y., Koc F., Demir K., et al. Does spironolactone have a dose-dependent effect on left ventricular remodeling in patients with preserved left ventricular function after an acute myocardial infarction? *Cardiovasc. Therapeut.* 2013; 31: 224-9.
75. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 670-9.
76. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter R., Gelbrich G., Knoke M., Dungen H.D., et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 203-12.
77. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000; 57: 1408-11.
78. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2014; 370: 1383-92.
79. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., Hamm C.W., Flather M., Verheugt F., et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2295-302.
80. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Colantonio C., Kamke W., et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309: 781-91.
81. Kampourides N., Tziakas D., Chalikias G., Papazoglou D., Maltezos E., Symeonides D., et al. Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 1085-91.
82. Di Pasquale P., Cannizzaro S., Scalzo S., Parrinello G., Fasullo S., Giambanco F., et al. Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005; 150: 919.
83. Kayrak M., Bacaksiz A., Vatankulu M.A., Ayhan S.S., Ari H., Kaya Z., et al. The effects of spironolactone on atrial remodeling in patients with preserved left ventricular function after an acute myocardial infarction: a randomized follow-up study. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21: 477-85.
84. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012; 126: 65-75.
85. Fu M., Zhou J., Sun A., Zhang S., Zhang C., Zou Y., et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – a meta-analysis of 7 prospective clinical studies. *Int. J. Cardiol.* 2012; 155: 33-8.
86. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2008; 359: 2456-67.
87. Chen Y., Wang H., Lu Y., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Medicine.* 2015; 13: 10.
88. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P., Vaudo G., Marchesi S., Porcellati C., et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 2005-11.
89. Holland D.J., Kumbhani D.J., Ahmed S.H., Marwick T.H. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1676-86.
90. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A., Bourgoun M., Daley W.L., Purkayastha D., et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 369: 2079-87.
91. Conraads V.M., Metra M., Kamp O., De Keulenaer G.W., Pieske B., Zamorano J., et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 219-25.
92. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 2000; 102: 2700-6.
93. Borlaug B.A., Kass D.A. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc. Med.* 2006; 16: 273-9.
94. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1993; 126: 1068-76.
95. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 1689-97.
96. Davies J.I., Band M., Morris A., Struthers A.D. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 1687-1694.
97. Sica D.A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2015 Oct-Dec; 11 (4): 235-239.
98. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с ХСН // *CONSILIUM MEDICUM.* – 2013. – Т. 15. – № 10. – С. 70-74. ■

# ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки з модифікованим вивільненням

1 таблетка вранці\*

1 таблетка ввечері\*

## Більше енергії – менше симптомів!<sup>4</sup>

Ішемія<sup>3,4</sup> Предуктал® MR

Дефіцит АТФ

Синтез енергії

+33% АТФ<sup>5\*</sup>

60 таблеток, вкриті плівковою оболонкою, з вбудованим механізмом звільнення

ПРЕДУКТАЛ® MR  
Триметазидин 35 мг

Місце відливу G

Вир-С

1. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця, Київ 2014. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013; 3. Висновок свідан на основі публікації Stanley WC, Lopraschuk GD, Hall JL, McCoslick JD – Cardiology Res. 1997;3(3):243-257. 4. Висновок свідан на основі: Gary D. Lopraschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Frigasso et al., Eur. Heart J. 2006;27:942-943.

\*Триметазидин рекомендований Українськими та Європейськими рекомендаціями для лікування стабільної ІХС. Удосконалена та удана зареєстрована заздалеку в Україні форма оригінального триметазидину, який вживається в дослідженні (зіг МОЗ України № UA/3704/02/01) - Предуктал MR. Біофармацевтичні Предукталу та Предукталу MR досліджені, представлені в підтвердженні в процесі реєстрації.

† Особливий групу пацієнтів дивіться в довідковій інструкції до препарату Предуктал MR (зіг МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 та виводити змінили згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

### ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Склад: 1 таблетка з модифікованим звільненням 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 антиішемічних препаратів першої лінії. **Противпоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «нестійких ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; також жорстка недостатність (кількість креатиніну < 30 мкг/л). **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка 35 мг триметазидину два рази на добу під час їди. Препарат застосовується перорально вранці та ввечері. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності ефекту триметазидину необхідно відійти. Для пацієнтів із помірно жорсткою недостатністю (кількість креатиніну 30-60 мкг/л) рекомендована доза становить 1 таблетку на добу вранці під час сніданку. У пацієнтів літнього віку концентрація триметазидину в крові може бути підвищеною через зловживання зупинці нирок. Пацієнтам із помірно жорсткою недостатністю (кількість креатиніну < 30-60 мкг/л) рекомендована доза становить 1 таблетку 35 мг вранці під час сніданку. Для пацієнтів літнього віку необхідно уживати титрувану дозу. **Важливі реакції:** Часті запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці живота, діарея, диспнея, нудота та блювотка, висип, свербіж, кропив'янка, астена. **Рідкісні:** палітації, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з недержанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, похворіння обличчя. **Частота небажаних:** симптоми паркінсонізму (тремор, жвавість, гіпертонус м'язів, нестійкість ходи, синдром «нестійких ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай зникають після припинення лікування; розлади сну (безсоння, сонливість), запор, гострий генералізований екзантематозний пустульозний висип, ангіоневротичний набряк, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Передозування\*, Фертільність\*, Вагітність\*.** Не рекомендується. **Годування груддю\*.** Не рекомендується. **Особливості застосування:** ця лікарська засіб не слід застосовувати для купування нападі 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 переглянути стан хворого пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість ревакцупувації). Триметазидин може спричинити або поглибити симптоми паркінсонізму (тремор, жвавість, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. Може бути ледіана, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами\*:** зрідка може бути запаморочення і сонливості, які можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. **Фармакологічні властивості\*:** завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які отримують від тієї ж або ішемії, триметазидин завоодіє зменшення рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування йонних насосів і трансмембранного натрієво-кальцієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. **Жалювацькі відгуки:** за рецептом. <sup>4</sup>Детальну інформацію дивіться в довідковій інструкції до медичного застосування Предукталу MR. (зіг МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 та виводити змінили згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

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

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна», 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40  
За додатковою інформацією відвідайте сайт [www.servier.ua](http://www.servier.ua)



# Улучшение глобального метаболизма путем регуляции утилизации субстратов при сердечной недостаточности

Сокращенный вариант публикации «Effects on global metabolism by regulation of substrate utilization in heart failure». Heart Metab. (2014); 64: 23-27.

**Ferdinando Loiacono, Camela Silipigni, Matteo Pagnesi, Gabriele Fragasso**

Клиника сердечной недостаточности Института «Сан-Раффаэле», г. Милан, Италия

Истощение подкожного жира и скелетной мускулатуры достаточно часто встречается среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и свидетельствует об усиленной утилизации неуглеводных субстратов для выработки энергии [1]. Фактически у пациентов с СН в состоянии натошак наблюдается повышенное содержание кетоновых тел в крови [2], а также усиленное окисление жиров во время нагрузки [3]. Показано, что инсулинорезистентность ассоциируется с СН [4] и ведет к растормаживанию липолиза, который, в свою очередь, обуславливает развитие кетоацидоза и определяет сниженную эффективность метаболизма. Интенсивность захвата глюкозы миокардом и скелетными мышцами находится в обратной зависимости от сывороточного уровня свободных жирных кислот (СЖК) [5], и повышенный приток СЖК из жировых в нежировые ткани усиливает метаболические нарушения, характеризующие синдром инсулинорезистентности [6]. Новые данные свидетельствуют о том, что повышенное содержание СЖК не только нарушает захват глюкозы в сердце и скелетных мышцах, но также вызывает расстройства метаболизма сосудистого эндотелия, приводя к преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Следуя обратной логике, путем улучшения утилизации глюкозы и лактата, которые являются эффективным «топливом» для реакций аэробного дыхания, возможно повысить эффективность использования кислорода миокардом и скелетными мышцами на 16-26% [8]. Триметазидин\* проявил себя как прямой ингибитор

окисления жирных кислот, блокируя 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу (3-КАТ) – последний фермент в цепи реакций β-окисления. Показано, что триметазидин регулирует утилизацию субстратов миокарда – подавляет окислительное фосфорилирование и переключает выработку энергии с окисления СЖК на окисление глюкозы [9]. Некоторые исследования выявили потенциальную пользу данного препарата в отношении коррекции регионарной и глобальной миокардиальной дисфункции. Ингибирование 3-КАТ также может приносить пользу, оптимизируя метаболизм глюкозы как в сердечной, так и в скелетных мышцах.

## Регуляция миокардиального метаболизма ингибиторами 3-КАТ при постмишемической СН

Принимая во внимание свойства триметазида способствовать утилизации глюкозы и нежировых субстратов митохондриями, исследователи сфокусировались на изучении эффектов данного препарата у пациентов с СН, при которой поддержка метаболической эффективности является важнейшей задачей.

Эффекты присоединения триметазида к стандартной терапии пациентов с диабетом и ишемической дилатационной кардиомиопатией были исследованы по влиянию на симптомы, переносимость нагрузок и функцию левого желудочка (ЛЖ) в короткие и продленные сроки наблюдения [10]. Терапия триметазидином достоверно улучшала функцию ЛЖ и контроль симптомов по сравнению с плацебо. Эти результаты открыли дорогу дополнительным

\*В исследованиях, представленных в данном обзоре, использовался оригинальный триметазидин. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазида, который изучали в приведенных в обзоре исследованиях (Р. с. МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

исследованиям, которые последовательно подтвердили положительные эффекты триметазида у пациентов с постишемической дисфункцией ЛЖ [11-13].

### Регуляция миокардиального метаболизма ингибиторами 3-KAT при СН разной этиологии

Положительное влияние триметазида на функцию ЛЖ объясняется поддержанием внутриклеточных концентраций фосфокреатина (ФКр) и аденозинтрифосфата (АТФ) [14]. Предыдущие клинические исследования, в которых использовалась магнитно-резонансная спектроскопия с изотопом фосфора  $^{31}\text{P}$  для измерения соотношения ФКр/АТФ в миокарде, показали, что данное соотношение уменьшается при несостоятельности миокарда [15]. Соотношение ФКр/АТФ – это показатель энергообеспечения миокарда, и его снижение может отражать дисбаланс между поступлением кислорода в миокард и потребностью в нем. Истощение общих запасов креатина – еще один известный феномен, возникающий при СН, – также может приводить к уменьшению соотношения ФКр/АТФ. У пациентов с СН разной этиологии, которые получали полную стандартную медикаментозную терапию, понижение функционального класса и улучшение функции ЛЖ, связанные с добавлением триметазида в схему лечения, ассоциировались с восстановлением соотношения ФКр/АТФ, что поддерживает гипотезу о способности триметазида сохранять внутриклеточные запасы макроэргичного фосфата в миокарде [16]. Эти результаты представляют большой

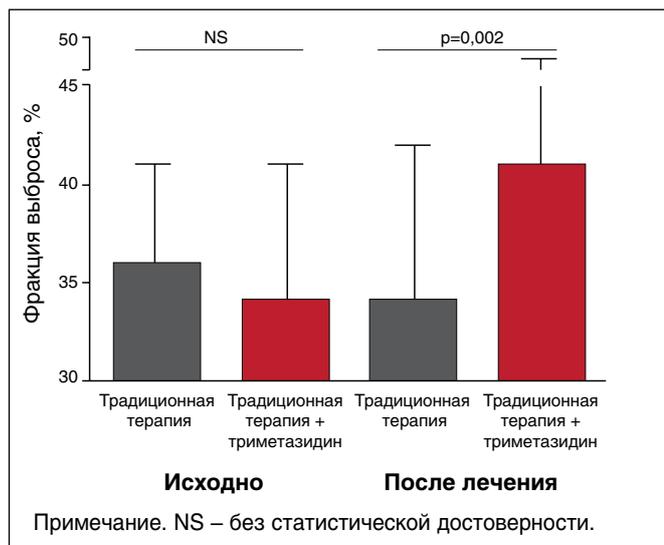
интерес, особенно в свете предыдущих доказательств, согласно которым соотношение ФКр/АТФ является достоверным предиктором смертности [17].

С учетом результатов данного пилотного исследования была предпринята попытка выяснить, обеспечивает ли преимущества назначение триметазида дополнительно к обычному лечению у пациентов с систолической СН разной этиологии [18]. По сравнению с группой традиционной терапии у пациентов, которые получали триметазидин, отмечалось улучшение по функциональному классу, переносимости нагрузки, качеству жизни и функции ЛЖ (рис. 1). Плазменные уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) также достоверно снизились у пациентов, принимавших триметазидин, по сравнению с группой, в которой применялась только традиционная терапия. Два недавних метаанализа и международное многоцентровое исследование убедительно подтвердили эти результаты [19-21].

### Регуляция метаболизма глюкозы ингибиторами 3-KAT

Для пациентов с СН характерна инсулинорезистентность. В недавних исследованиях установлена прямая взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и инсулинорезистентностью [22]. Инсулинорезистентность возникает как в сердечной, так и в скелетных мышцах [23]. В этом контексте возможной терапевтической опцией является прямое влияние на мышцы с целью уменьшения утилизации СЖК в пользу окисления глюкозы. Применение частичного ингибитора окисления жирных кислот может играть очень специфическую роль. Фактически ингибиторы 3-KAT должны способствовать утилизации глюкозы и нелипидных субстратов в митохондриях. Помимо способности улучшать функцию ЛЖ у кардиологических пациентов, недавно было показано, что триметазидин также может улучшать глобальный метаболизм глюкозы, что является привлекательным свойством данного класса препаратов.

Состояние резистентности к инсулину, наблюдаемое у большинства кардиологических больных, выражено в еще большей степени у пациентов с явным диабетом. Это особенно справедливо в отношении пациентов с коморбидными диабетом и дисфункцией ЛЖ, ведь при таком сочетании в значительной степени снижаются как доступность кислорода, так и способность кардиомиоцитов и скелетных мышц метаболизировать глюкозу. Поскольку существенным фактором развития и прогрессирования СН является сниженная доступность АТФ, нарушения метаболизма глюкозы могут приводить к еще большему падению эффективности энергопродукции в кардиомиоцитах. Угнетая окисление



**Рис. 1. Долгосрочные эффекты триметазида\* в отношении фракции выброса у пациентов с СН различной этиологии. Гистограммы (среднее значение ± одно среднее отклонение) показывают достоверный положительный долгосрочный эффект триметазида по сравнению с назначением только традиционной терапии. Основано на источнике [18]**

жирных кислот, триметазидин стимулирует тотальную утилизацию глюкозы, включая гликолиз и окисление глюкозы. Таким образом, эффекты триметазидина в отношении метаболизма глюкозы могут зависеть и от повышения эффективности работы сердца, и от улучшения захвата и утилизации глюкозы на периферии. И наконец, учитывая известную связь между концентрацией эндотелина-1 (ЭТ-1) и нарушениями метаболизма глюкозы, наблюдаемые положительные эффекты триметазидина также можно частично объяснить его способностью снижать уровни ЭТ-1.

На основании этих данных были изучены метаболизм глюкозы и липидов в мышцах предплечья, а также высвобождение эндотелиальных факторов вазодилатации и вазоконстрикции под действием длительного подавления  $\beta$ -окисления триметазидином у пациентов с постишемической дисфункцией ЛЖ. Триметазидин повышал и инсулин-индуцированное окисление глюкозы, и высвобождение циклического гуанозинмонофосфата, одновременно уменьшая высвобождение ЭТ-1 [24]. Эти эффекты триметазидина на уровне скелетных мышц открывают новые перспективы в лечении пациентов с СН и инсулинорезистентностью.

#### **Влияние ингибиторов 3-KAT на функцию эндотелия**

Триметазидин способен уменьшать высвобождение эндотелина у кардиологических пациентов [13, 24, 25]. Факторы роста, вазоактивные вещества и механические стрессы вовлечены в повышение образования ЭТ-1 у пациентов с СН. Несмотря на известный адаптивный эффект поддержки сократимости несостоятельного миокарда, постоянно повышенная экспрессия ЭТ-1 при СН играет дезадаптивную патофизиологическую роль и ассоциируется с тяжестью миокардиальной дисфункции [26]. Причинная роль ЭТ-1 была установлена при сосудистой адаптации к декондиционированию скелетных мышц, а также наблюдается при других состояниях [27].

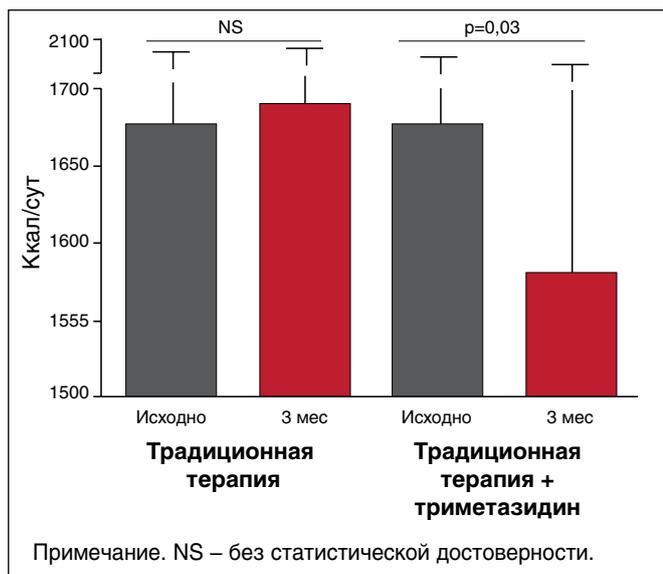
Свойство триметазидина уменьшать внутриклеточный ацидоз в ишемизированном миокарде может иметь значение для защиты не только мембран кардиомиоцитов, но и эндотелиальных мембран [28]. Предотвращая повреждение эндотелия, триметазидин может подавлять высвобождение ЭТ-1 и таким образом уменьшать повреждение миокарда. Согласно второй гипотезе, только за счет противодействия эффектам хронической ишемии миокарда триметазидин может ингибировать образование ЭТ-1. Кроме того, принимая во внимание тесную взаимосвязь между эндотелием и чувствительностью к действию инсулина, наблюдаемые эффекты триметазидина в отношении функции эндотелия также

можно объяснить его положительным влиянием на глобальный метаболизм глюкозы [24].

#### **Влияние триметазидина на общий энергетический обмен у пациентов с СН**

У пациентов с СН наблюдается высокий уровень метаболизма в состоянии покоя [29-31], что, вероятно, вносит вклад в прогрессирование синдрома. Величина расхода энергии связана с повышенным окислением СЖК в плазме крови. Как расход энергии, так и интенсивность реакций окисления СЖК обратно коррелируют с фракцией выброса ЛЖ и положительно коррелируют с растущими концентрациями адреналина и норадреналина [32]. Норадреналин увеличивает общее потребление кислорода организмом, повышает концентрацию циркулирующих СЖК и интенсивность окисления СЖК [33]. Эти изменения связаны со стимуляцией гормон-чувствительной липазы в жировой ткани и стимуляцией потребления кислорода независимо от липолиза под действием норадреналина [34]. Эти данные в совокупности с тесными корреляциями между концентрацией норадреналина в плазме, расходом энергии в покое и окислением СЖК наиболее убедительно объясняют нарушения гомеостаза энергетических ресурсов при СН повышенной симпатической активностью. Поэтому вмешательства, направленные на оптимизацию глобального и кардиального метаболизма, могут разорвать порочный круг сниженной функции при высоких метаболических расходах у пациентов с различными заболеваниями сердца [35].

В недавно опубликованном исследовании было показано, что лечение триметазидином в течение 3 мес дополнительно к обычной терапии ассоциировалось с отчетливым снижением общего расхода энергии в состоянии покоя, а также улучшением функционального класса и повышением качества жизни и функции ЛЖ у пациентов с систолической СН, независимо от ее этиологии и наличия или отсутствия диабета (рис. 2) [36]. Поскольку наблюдавшееся положительное влияние триметазидина в отношении функции ЛЖ сопровождалось снижением глобального расхода энергии по сравнению с пациентами контрольной группы, возможно, что эффект триметазидина опосредован сокращением метаболической потребности на уровне периферических тканей и своего рода центральной (кардиальной) разгрузкой. Таким образом, снижение потребности всего организма в энергии может быть одним из главных механизмов, посредством которых триметазидин способен облегчать симптомы, повышать толерантность к физическим нагрузкам и улучшать функцию ЛЖ у пациентов с СН.



**Рис. 2.** Величина расхода энергии (ккал/сут), измеренная посредством метода непрямой калориметрии в начале исследования и через 3 мес у пациентов с СН, которые получали только традиционное лечение (гистограммы слева) или триметазидин дополнительно к традиционной терапии (гистограммы справа). Модифицировано по источнику [36]

### Заключение

Частичный ингибитор окисления жирных кислот триметазидин\* может играть важную роль в лечебной стратегии у пациентов с СН, которые плохо переносят нагрузки. Переключение энергетического обмена с окисления СЖК на окисление глюкозы путем назначения триметазидина может быть дополнительным эффективным лечением для пациентов с СН, особенно в отношении улучшения метаболизма и функций ЛЖ и скелетных мышц. По-видимому, эти эффекты проявляются при всех синдромах СН, независимо от их этиопатогенетической основы, и не ограничиваются только СН ишемического происхождения.

### Литература

- Neely J.R., Rovetto M.J., Oram J.F. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1972; 15: 289-329.
- Lommi J., Kupari M., Koskinen P., et al. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 665-672.
- Riley M., Bell N., Elborn J.S., Stanford C.F., Buchanan K.D., Nicholls D.P. Metabolic response to graded exercise in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 1484-1488.
- Paolisso G., De Riu S., Marrazzo G., Verza M., Varricchio M., D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic heart failure. *Metabolism.* 1991; 40: 972-977.
- Nuutila P., Knuuti M.J., Raitakari M., et al. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: E941-E946.
- Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews.* 2002; 23: 201-229.
- Steinberg H.O., Baron A.D. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia.* 2002; 45: 623-634.
- Lopaschuck G.D., Stanley W.C. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation.* 1997; 95: 313-315.

- Fantini E., Demaison L., Sentex E., Grynberg A., Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 949-958.
- Fragasso G., Piatti P.M., Monti L., et al. Short and long-term beneficial effects of partial free fatty acid inhibition in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2003; 146: E18.
- Rosano G.M., Vitale C., Sposato B., Mercurio G., Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2003; 2: 16.
- Vitale C., Wajngaten M., Sposato B., et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1814-1821.
- Di Napoli R., Taccardi A.A., Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2005; 91: 161-165.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1987; 286: 97-110.
- Conway M.A., Allis J., Ouwerkerk R., Niioka T., Rajakopalan B., Radda G.K. Detection of low PCr to ATP ratio in failing hypertrophied myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet.* 1991; 338: 973-976.
- Fragasso G., De Cobelli F., Perseghin G., et al. Effects of meta-bolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 942-948.
- Neubauer S., Horn M., Cramer M., et al. Myocardial phospho-creatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997; 96: 2190-2196.
- Fragasso G., Palloshi A., Puccetti P., et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 992-998.
- Gao D., Ning N., Niu X., Hao G., Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; 97: 278-286.
- Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 913-922.
- Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 163: 320-325.
- Piatti P.M., Monti L.D., Galli L., et al. Relationship between endothelin-1 concentrations and the metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism.* 2000; 49: 748-752.
- Crettaz M., Zaninetti D., Jeanrenaud B. Insulin-resistance in heart and skeletal muscles of genetically obese Zucker rats. *Biochem. Soc. Trans.* 1981; 9: 524-525.
- Monti L.D., Setola E., Fragasso G., et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E54-E59.
- Fragasso G., Piatti P., Monti L., et al. Acute effects of heparin administration on the ischemic threshold of patients with coronary artery disease: evaluation of the protective role of the metabolic modulator trimetazidine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 413-419.
- Yamauchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T., et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: increase in endothelin production in the heart and beneficial effect of endothelin A antagonist on survival and cardiac function. *Circulation.* 1999; 99: 2171-2176.
- Thijssen D.H., Ellenkamp R., Koopman M., et al. A causal role for endothelin-1 in the vascular adaptation to skeletal muscle deconditioning in spinal cord injury. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2007; 27: 325-331.
- Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20: 148-151.
- Peabody F.W., Meyer A.L., Du Bois E.F. The basal metabolism of patients with cardiac and renal disease. *Arch. Int. Med.* 1916; 17: 980-1009.
- Riley M., Elborn J.S., McKane W.R., et al. Resting energy expenditure in chronic cardiac failure. *Clin. Sci.* 1991; 80: 633-639.
- Poehlman E.T., Scheffers J., Gottlieb S.S., et al. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 860-862.
- Lommi J., Kupari M., Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 45-50.
- Steinberg D., Nestel P.J., Buskirk E.R., et al. Calorigenic effect of norepinephrine correlated with plasma free fatty acid turnover and oxidation. *J. Clin. Invest.* 1964; 43: 167-176.
- Landsberg L., Saville M.E., Young J.B. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: E181-E189.
- Beadle R.M., Frenneaux M. Modification of myocardial substrate utilisation: a new therapeutic paradigm in cardiovascular disease. *Heart.* 2010; 96: 824-830.
- Fragasso G., Salerno A., Lattuada G., et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97: 1495-1500.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов ■

## Триметазидин\* как системный модулятор энергетического метаболизма: расширение представлений о механизмах лечебного эффекта при ХСН

### Комментарий

руководителя отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», профессора Л.Г. Воронкова

Триметазидин давно вошел в кардиологическую практику в качестве фармпрепарата с хорошо доказанным антиишемическим действием в условиях эксперимента и клиники. **Применение триметазида в качестве антиангинального средства оговорено действующими европейскими рекомендациями по лечению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (2013) и хронической сердечной недостаточностью – ХСН (2016).**

Хорошо изученные терапевтические эффекты триметазида в отношении ишемизированного миокарда базируются на его свойстве частично переключать путь энергообразования в кардиомиоцитах с метаболически менее выгодного, состоящего в окислении жирных кислот (ЖК), на энергетически более эффективный и метаболически более благоприятный – окисление глюкозы [1]. Результатом этого является повышение устойчивости миокарда к ишемии и реперфузионному повреждению [2, 3], клиническими эквивалентами чего выступают повышение порога возникновения стенокардии [4, 5] и протективный эффект препарата в отношении повреждения миокарда, сопряженного с реваскуляризационными процедурами [6, 7]. Как прямое следствие антиишемического эффекта триметазида рассматривается уменьшение под его влиянием коронарогенной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), проявляющееся улучшением систолического движения его стенок и возрастанием фракции выброса (ФВ), уменьшением числа гибернированных зон миокарда наряду со снижением концентрации циркулирующих натрийуретических пептидов [8-10]. О том, что в основе данного эффекта лежит обусловливаемое триметазидином улучшение энергообеспечения миокарда, свидетельствует достоверное повышение на фоне его применения соотношения креатинфосфат/АТФ в сердце пациентов с коронарогенной дисфункцией ЛЖ по данным магнитно-резонансной спектроскопии [11]. **Улучшению исходно сниженной систолической функции ЛЖ у данной категории пациентов, как правило, сопутствует повышение продолжительности выполнения нагрузочного теста [12, 13].**

Наряду с этим известны данные обсервационных исследований, свидетельствующие о том, что продолжительный прием триметазида пациентами с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ в дополнение к стандартной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы, сопряжен с достоверно более низкой их смертностью и меньшей частотой вынужденных госпитализаций [14-16]. **Обобщение данных этих исследований в виде метаанализа показало, что дополнение поддерживающей терапии пациентов с ХСН триметазидином сопровождается статистически достоверным снижением риска их госпитализаций в связи с клинической декомпенсацией на 57% [17].**

В свете современных представлений о механизмах прогрессирования ХСН, важную роль среди которых играют изменения системного метаболизма, функции почек и периферического кровообращения [18], закономерно возникает вопрос о том, насколько справедливо объяснять вышеозначенное потенциальное благоприятное влияние триметазида на клинический прогноз коронарогенной ХСН исключительно с позиций его упомянутого выше антиишемического/антигибернирующего действия, опосредуемого улучшением энергообеспечения миокарда. Действительно, сегодня есть достаточно оснований говорить о наличии у триметазида определенного спектра эффектов, которые выходят за рамки миокардиальной цитопротекции как таковой и со значительной долей вероятности играют роль в его терапевтическом воздействии на клинические проявления и клиническое течение ХСН.

В представленной публикации группы исследователей из известной в Европе клиники сердечной недостаточности (группа G. Frangola, г. Милан, Италия) предпринята удачная попытка охарактеризовать триметазидин как универсальный метаболический регулятор, реализующий свои лечебные эффекты при ХСН через влияние не только на миокард, но и на функцию эндотелия, скелетные мышцы и глобальный расход энергии в организме. В свете представленных авторами данных важно помнить, что скелетные мышцы, так же как

\*В данной статье представлены данные исследований с оригинальным триметазидином. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазида, который изучали в приведенных в обзоре исследованиях (Р. с. МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предукал MR. Биозэквивалентность Предукал и Предукал MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

и миокард, используют для образования энергии и углеводы (глюкозу и лактат), и ЖК. Если в условиях высокоинтенсивных, т.е. характеризующихся наличием кислородного долга, физических нагрузок существенную роль здесь играет анаэробный гликолиз [19], то при выполнении нагрузок низкой и средней интенсивности, которые характерны для пациентов с ХСН, в скелетных мышцах активно реализуются оба аэробных (т.е. связанных с процессом окисления субстрата) пути энергообразования – углеводный и жирнокислотный [20]. При этом концентрация ЖК в плазме находится в обратной зависимости как с уровнем поглощения глюкозы скелетными мышцами [21], так и (что крайне важно) с уровнем их энергообеспечения, оцениваемым по величине соотношения креатинфосфат/АТФ [22]. Последняя ситуация характерна для инсулинорезистентности, которая наблюдается почти у половины пациентов с ХСН [23], играет важную роль в ухудшении переносимости ими физических нагрузок и сопряжена с худшей выживаемостью таких пациентов [24, 25]. В этой связи способность триметазидина стимулировать поглощение глюкозы периферической мускулатурой выглядит стратегически важным терапевтическим эффектом при ХСН.

Немаловажной составляющей фармакодинамики триметазидина в условиях ишемии и энергетической недостаточности миокарда является его способность уменьшать продукцию свободных радикалов митохондриями на фоне улучшения его влияния на процессы тканевого дыхания [26]. С этим эффектом триметазидина представляется возможным связать, во-первых, его способность улучшать вазодилатирующую функцию эндотелия [27] и, во-вторых, его свойство угнетать опосредуемое оксидантным стрессом фиброобразование в миокарде [28]. Потенциальное клиническое значение последних двух эффектов триметазидина сложно переоценить, поскольку известно, что выраженность эндотелиальной дисфункции и распространенность миокардиального фиброза выступают самостоятельными предикторами ухудшения выживаемости при ХСН [29, 30].

Обсуждая описываемые авторами статьи системные эффекты триметазидина, нельзя, со своей стороны, не коснуться некоторых относительно новых результатов, свидетельствующих о наличии у него нефропротекторных свойств. По данным нескольких исследований, перипроцедурное применение триметазидина на фоне перкутанных реваскуляризационных вмешательств сопровождалось достоверно (в 2,5-7 раз) меньшей частотой возникновения контраст-индуцированной нефропатии [31-33]. Согласно результатам недавно выполненного метаанализа соответствующих рандомизированных испытаний триметазидин снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек на 11% ( $p < 0,01$ ) [34]. Опять-таки, принимая во внимание важную роль почечной дисфункции в прогрессировании ХСН [35], данное свойство триметазидина, по нашему мнению, не должно остаться вне внимания клиницистов, занимающихся терапевтическими аспектами данного синдрома, и, соответственно, мотивировать исследования в этом направлении.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные создают все предпосылки для пересмотра традиционного взгляда на триметазидин как на препарат, лечебное действие которого связано лишь с улучшением процессов энергообеспечения и с метаболической протекцией ишемизированного миокарда. Результаты современных исследований позволяют говорить о триметазидине и как о средстве, обладающем определенными важными плейотропными, в том числе системными, эффектами, с которыми также можно связывать его клиническую эффективность при ХСН.

### Литература

1. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circul. Res.* 2000; v. 86: 580-588.
2. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. *Europ. Heart J.* 1999; v. 1 (Suppl. O): O32-O39.
3. Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Julia M., et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc. Res.* 1996; Vol. 32: 587-592.
4. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. *Presse Med.* 1986; Vol. 15: 1775-1778.
5. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicentr Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; Vol. 37: 279-288.
6. Bonello L., Sbragia P., Amabile N., et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2007; Vol. 93: 703-707.
7. Zhang N., Lei J., Liu Q., et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology.* 2015; Vol. 131: 86-96.
8. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. *Europ. Heart. J.* 2001; v. 22: 2164-2170.
9. Fragasso G., Palloshi A., Puccetti P., et al. Randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; Vol. 48: 992998.

10. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; Vol. 59: 913-922.
11. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F., et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Europ. Heart J.* 2006; v. 27: 942-948.
12. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; Vol. 97: 278-286.
13. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; Vol. 59: 913-922.
14. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B., et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Europ. Heart J.* 2004; v. 25: 1814-1821.
15. El Kady T., El-Sabban K., Gabali M., et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs.* 2005; v. 5 (4): 271-278.
16. Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; Vol. 163: 320-325.
17. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; Vol. 97: 278-286.
18. Воронков Л.Г. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: определяющая роль системных патофизиологических механизмов // Серцева недостатність. – 2016. – Додаток № 2. – С. 6-10.
19. Zagatto A., Redkva F., Loures J., et al. Anaerobic contribution during maximal anaerobic running test: correlation with maximal accumulated oxygen deficit. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2011; 21: e222-e230.
20. Kempainen J., Fujimoto T., Kalliokoski K.K., et al. Myocardial and skeletal muscle glucose uptake during exercise in humans. *J. Physiol.* 2002; 542: 403-412.
21. Nuutila P., Nuuti M.J., Raitakari M., et al. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. *Amer. J. Physiol.* 1994; 267: E941-E946.
22. Scheuermann-Freestone M., Madsen P.L., Manners D., et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003; 107: 3040-3046.
23. Ільницька М.Р. Інсулінорезистентність при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані) // Серцева недостатність. – 2015. – 33. – С. 6-10.
24. Sacca I. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. *Circ. Heart Failure.* 2009; Vol. 2: 151-156.
25. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М. Вживання пацієнтів із серцевою хронічною недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка в залежності від даних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження (за результатами однорічного проспективного спостереження) // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 23. – С. 95-102.
26. Guarneri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxid production in the cardiac muscle. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; v. 4: 814-815.
27. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Circulation.* 2001; v. 104. Suppl II: 1612 (Abstr.).
28. Lui X., Gai F., Gao W., et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovasc. Res.* 2010; Vol. 88: 150-158.
29. Fisher D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardiortransplantation, or death. *Europ. Heart J.* 2005; 26: 65-69.
30. Aoki T.I., Fukumoto Y., Sugimura K., et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ. J.* 2011; Vol. 75: 2605-2613.
31. Onbasili A.O., Yenicierglu Y., Agaoglu P., et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart.* 2007; Vol. 93: 698-702.
32. Rahman M.M., Haque S.S., Rokeya B., et al. Trimetazidine in the prevention of contrast induced nephropathy after coronary angiogram. *Mymensingh. Med. J.* 2012; Vol. 21: 292-299.
33. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2014; Vol. 114: 389-394.
34. Nadkarni G.N., Konstantinidis I., Patel A., et al. Trimetazidine decreases risk of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015; 20 (6): 539-546.
35. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014; Vol. 35: 455-446.

## Схема призначення Неотону

Нозологічна форма	Разова доза (мг)	Шлях введення	Кратність введення	Тривалість введення препарату	Примітка
Гострий інфаркт міокарда	2000-4000	В/в струминно	1 раз на день	Одноразово	В першу добу; з подальшим переходом за схемою
	8000-16000	В/в крап.	1 раз на день	Однократно (протягом 2-х годин)	В першу добу; з подальшим переходом за схемою
	2000-4000	В/в крап.	2 рази на день	5 днів	З 2-ої до 6-ої доби
Інтраопераційна ішемія міокарда	2000	В/в крап.	2 рази на день		За 3-5 днів до операції та протягом 1-2 днів після неї
	10 ммоль/л (2,5 г/л)	В/в крап.			У кардіоплегічний розчин безпосередньо перед введенням
Метаболічні порушення міокарда і в умовах гіпоксії	1000-2000 мг/добу	В/в крап. або болюс.	1 раз на день	2-4 тижні	
Інтраопераційна ішемія кінцівок	2000-4000	В/в струминно	1 раз на день	Одноразово	Перед операцією; з подальшим переходом
	8000-10000	В/в крап.	1 раз на день	Одноразово	Під час операції та періоду реперфузії
Гостра серцева недостатність	5000-10000	В/в крап. протягом 2 годин	1 раз на день	3-5 днів	У 200 мл NaCl 0,9% або 0,5% р-ні глюкози
Хронічна серцева недостатність	1000-3000	В/в крап.	1-2 рази на день	7-14 днів	Допускається введення 2,0 г вранці та 1,0 г увечері
ГНМК, гіпоксичні, ішемічні та токсичні ураження ЦНС	120 мг/кг/добу	В/в крап.	1 раз на день	3 дні	

## Інформація про препарат\*

### Показання

- Інтраопераційна ішемія міокарда.
- Інтраопераційна ішемія кінцівок.
- Метаболічні розлади міокарда при гіпоксії:
  - міокардіосклероз;
  - «старече серце»;
  - кардіоміопатія в результаті гіпертензії;
  - хронічна ішемічна кардіоміопатія.
- Комплексна терапія:
  - гострого інфаркту міокарда;
  - гострої й хронічної серцевої недостатності;
  - гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії, а також гіпоксичних, ішемічних, травматичних і токсичних уражень центральної нервової системи.

**Побічні реакції.** В окремих випадках спостерігалось помірне та короткочасне зниження артеріального тиску при швидкій внутрішньовенній ін'єкції препарату у дозах, які перевищують 1 г. Також повідомлялося про окремих випадок розвитку анафілактичних реакцій (ангіоневротичний набряк) на введення препарату пацієнту з гіперчутливістю до інших препаратів.

**Протипоказання.** Індивідуальна гіперчутливість до препарату. Препарат у високих дозах (5-10 г на день) протипоказаний хворим із хронічною нирковою недостатністю.

**Склад:** діюча речовина: 1 флакон містить 1 г натрію фосфокреатину.

**Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. Фосфокреатин. Код АТС С01Е В06.

**Фармакологічні властивості.** Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми, збереженням клітинного пулу аденозних нуклеотидів, яке забезпечується через інгібування ферментів, які приймають участь у контролі катаболізму нуклеотидів, а також через інгібування розкладу фосфоліпідів в ішемічному міокарді та за рахунок покращання мікроциркуляції в ішемічних ділянці, які відбуваються за рахунок інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

Відпускається за рецептом.

**Виробник.** Альфа Вассерманн С.п.А. / Alfa Wassermann S.p.A.

**Місцезнаходження.** Via Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

\* Повну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату.

P.n. № UA/9671/01/01



# Научные доказательства оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца

**С.Н. Кожухов**

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

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой распространенной причиной смерти во всем мире. В 2013 году из 54 млн всех умерших пациенты с ССЗ составили 31,5%. В глобальном масштабе 80% смертей от ССЗ приходится на страны со средним и низким уровнем доходов, к которым относится и Украина. И если в развитых странах мира количество смертей от ССЗ снижается, то в нашей стране это число стремительно возрастает [5].

В последнее время структура смертности взрослого населения в Украине остается неизменной, лидируют болезни системы кровообращения – 67%, или 968 на 100 тыс. населения (по данным 2013 года). При этом 50% фатальных инсультов и 45% фатальных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) связаны с наличием у больного артериальной гипертензии. С другой стороны, необходимо отметить, что в лечении ССЗ, в частности инфаркта миокарда (ИМ), достигнуты значительные успехи, при этом с уменьшением смертности от ИМ увеличилось количество больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая стала одной из актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено ее широкой распространенностью, постоянным ростом заболеваемости и неблагоприятным исходом. В общей популяции распространенность ХСН составляет в среднем 10–20 тыс. на 1 млн населения, или 0,4–2% от общей популяции [18]. Смертность больных зависит от функционального класса по NYHA и составляет, согласно данным Фремингемского исследования, около 20% в год, а 4–5-летняя выживаемость – 25–50% [14]. Таким образом, ХСН является одной из основных причин смертности.

С позиции медицины, основанной на доказательствах, в лечении ХСН достигнуты значительные успехи. К основным направлениям терапии СН относятся инотропная стимуляция миокарда, гемодинамическая и нейрогуморальная разгрузка сердца [3]. Тем не менее лечение ИБС (включая хирургические методы лечения), совершенствование свойств лекарственных средств, используемых в лечении ХСН на фоне ИБС, не приводит к дальнейшему снижению смертности и частоты регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Поэтому идет поиск принципиально новых по механизму действия препаратов для лечения СН. Общеизвестно, что с каждой декомпенсацией часть кардиомиоцитов безвозвратно повреждается, что подтверждается повышением уровня тропонинов. В связи с этим большой интерес представляет новое направление в лечении ИБС – цитопротекция. В основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их свойство повышать устойчивость миокарда к ишемии, способствовать быстрому восстановлению функциональной активности. Метаболические и энергетические нарушения приводят в конечном счете к снижению сократительной способности миокарда и дальнейшему прогрессированию СН [2]. Поэтому нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным методом лечения больных СН. Как правило, все цитопротекторы являются гемодинамически нейтральными.

Одним из широко изученных цитопротекторов является фосфокреатин (ФК) – N-фосфорил(N-метил)-гуанидино-уксусная кислота. В высокой концентрации он содержится в миокарде, скелетной мускулатуре, гладких мышцах и клетках нервной

ткани. ФК ингибирует накопления фосфолипидов в ишемизированном миокарде, тем самым препятствуя накоплению в мышце сердца продуктов их деградации, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшая микроциркуляцию. Одним из основных положительных механизмов экзогенного ФК является ограничение объема ишемизированного и некротизированного миокарда. В доступной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению эффективности препарата для лечения ХСН. Приведены данные о применении экзогенного ФК при лечении СН на фоне ИБС, при проведении кардиохирургических вмешательств, при ишемии/реперфузии головного мозга [11].

ФК является ключевым компонентом внутриклеточной системы энергетической буферизации и транспортировки энергии с места синтеза к месту использования, обеспечивая высокие и динамичные потребности сердца [1, 2]. Для сокращения мышцы используется энергия гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), и мышечная клетка имеет высокоэффективную систему регенерации запаса АТФ. Фермент фосфокреатинкиназа катализирует реакцию между аденозиндифосфатом (АДФ) и ФК, в результате чего образуется АТФ и креатин. ФК содержит больше запасенной энергии, чем АТФ. Благодаря этому механизму при интенсивной потребности мышечной клетки падает содержание именно ФК, а количество универсального источника энергии – АТФ – не изменяется. Именно поэтому возрос интерес к изучению экзогенного ФК.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования (КИ), проводившиеся в течение последних 40 лет, продемонстрировали, что соответствующие уменьшения содержания ФК встречаются в широком спектре патофизиологических состояний. Снижение внутриклеточной концентрации креатина и ФК приводит к нарушению сократительной способности сердечной мышцы. Во многих исследованиях оценивалась возможность улучшения работы сердечной и скелетной мышц за счет экзогенного введения ФК.

Целый ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что ФК может играть две важные роли в регуляции мышечной энергетике и работы. Во-первых, ФК поддерживает локальные пулы АТФ и стабилизирует клеточные мембраны из-за электростатических взаимодействий с фосфолипидами. Второй механизм уменьшает продукцию лизофосфолипидов при гипоксии сердечной мышцы, защищает

сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, уменьшает частоту аритмий и увеличивает постишемическое восстановление сократительной функции [4].

В течение последних лет исследования по ФК показали положительные клинические результаты у пациентов с СН, острой ишемией миокарда, хронической ИБС, при кардиохирургических вмешательствах и церебральной ишемии [20].

В одном из самых крупных метаанализов обобщены результаты КИ, проводившихся в течение последних 40 лет, в котором представлены доказательства в поддержку дополнительного использования ФК при различных патологических состояниях с целью оптимизации энергетического метаболизма [24].

Недостатком предыдущих КИ было изучение только лишь вторичных конечных точек. В современном подходе с точки зрения доказательной медицины важны жесткие конечные точки и в первую очередь ближайшая и отдаленная выживаемость. В 2016 году были опубликованы данные метаанализа всех рандомизированных и контролируемых исследований, в которых сравнивали ФК с плацебо или стандартным лечением у пациентов с ИБС или ХСН либо их сочетание по влиянию на выживание. Предполагалось, что ФК может снижать смертность от всех причин у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердца.

С этой целью был проведен систематический обзор по данным электронного поиска в PubMed/Medline, Embase, Scopus, Cochrane Central Register и базах данных Google Scholar до 1 ноября 2015 года. Для поиска использовались релевантные ключевые слова: ФК, фосфорилкреатин, креатинфосфат, неотон, рандомизированные (РКИ) и контролируемые КИ. Также для идентификации материалов были использованы данные производителя препарата ФК, торговое название – Неотон (Alfa Wassermann S.p.A., Италия).

### Методы

В анализе изучались КИ, которые отвечали следующим критериям: РКИ, оценка эффективности ФК по сравнению с плацебо или стандартным лечением у пациентов с ИБС, ХСН, при операциях на сердце, при наличии информации о смертности (первичная конечная точка), измерение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), определение МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) или тропонина I, изучение частоты сложных аритмий сердца – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция

желудочков (ФЖ), проведение дефибриляции, информация о выживании, в том числе после аортокоронарного шунтирования (АКШ), других кардиохирургических вмешательств.

Поиск не ограничивался исследованиями только на английском языке.

**Анализ данных.** Анализ был выполнен в соответствии с принципом intention-to-treat (анализ результатов исследования исходя из распределения по группам на этапе рандомизации). Для расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) использовался метод Mantel-Haenszel. Также вычислялась разность средних значений (mean difference – MD) по сравнению с плацебо или контролем. Вычислялся показатель эффективности лечения NNT (number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход.

## Результаты

**Характеристика включенных исследований.** Из 4182 публикаций вышеизложенным критериям включения отвечало 41 исследование. В анализ были включены 5069 пациентов, среди которых было 32 РКИ с 3629 пациентами, 4 контролируемых КИ с 610 пациентами и 5 исследований случай-контроль (matched case-control study) с 830 пациентами.

В 23 исследованиях изучались исходы у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в 12 КИ – у пациентов с ИБС и в 6 исследованиях – у пациентов с ХСН. Среди исследований у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами было 10 КИ с АКШ, 7 – у пациентов с имплантацией клапанов, 5 – со смешанными вмешательствами и 1 – среди пациентов, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца.

4 исследования были многоцентровыми РКИ, в 8 исследованиях было набрано более 100 пациентов, 4 исследования – с плацебо-контролем, в 37 КИ сравнение проводилось со стандартным лечением.

19 исследований было опубликовано на английском языке, 9 – на русском, 8 – на итальянском, 3 – на китайском и 2 – на чешском.

**Количественный анализ данных.** Смертность среди пациентов, у которых использовался ФК (23 исследования), была достоверно ниже по сравнению с контролем (61/1731, или 3,5%, против 177/1667, или

10,6%; ОШ 0,71, 95% ДИ 0,51-0,99;  $p=0,04$ ; NNT=14, то есть в 3,5 раза) (рис. 1). Продолжительность наблюдения ограничивалась госпитальным периодом. Достоверное уменьшение смертности (по данным 17 исследований) также было подтверждено и при субанализе РКИ. Исходная клиническая характеристика пациентов, инструментальные и лабораторные данные были сопоставимы в обеих группах. Проведенный анализ в подгруппах относительно уменьшения смертности при использовании экзогенного ФК показал, что среди пациентов, у которых проводились кардиохирургические вмешательства, ОШ составило 0,80, ИБС – 0,71, ХСН – 0,40.

Использование ФК ассоциировалось с увеличением ФВ ЛЖ (MD 3,82, 95% ДИ 1,18-6,46;  $p=0,005$ ; рис. 2); более низким уровнем МВ-КФК (MD -6,08, 95% ДИ -8,01, -4,15;  $p<0,001$ ; рис. 3) и более низким уровнем тропонина I (MD -45,59, 95% ДИ -50,97, -40,22;  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, использование ФК у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами способствовало снижению частоты жизнеугрожающих аритмий (11,9 против 21,6%; ОШ 0,42, 95% ДИ 0,27-0,66;  $p<0,001$ ; рис. 4); реже использовались инотропные препараты (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,25-0,61;  $p<0,001$ ). Разница в необходимости использования дефибриляции составила 20,6 против 64,8%; ОШ 0,25, 95% ДИ 0,07-0,87;  $p=0,03$ .

## Обсуждение

Наиболее важным результатом метаанализа является то, что использование ФК может способствовать улучшению краткосрочной выживаемости у пациентов с ИБС, ХСН, а также среди пациентов, которым проводились кардиохирургические вмешательства. Лечение с использованием ФК дополнительно к стандартной терапии приводило к улучшению насосной функции сердца – увеличению ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН и после кардиохирургических вмешательств. Кроме того, у пациентов с ХСН отмечалось снижение пика МВ-КФК после кардиохирургических вмешательств, а у пациентов с ИБС был достоверно ниже уровень тропонина I при проведении сердечной хирургии. Использование ФК среди этих пациентов ассоциировалось со снижением частоты ФЖ/ЖТ, снижением использования инотропных препаратов по сравнению с контрольной группой.

Предполагается несколько механизмов действия, за счет чего улучшалась функция сердца, при использовании ФК [20]. Все они подтверждены

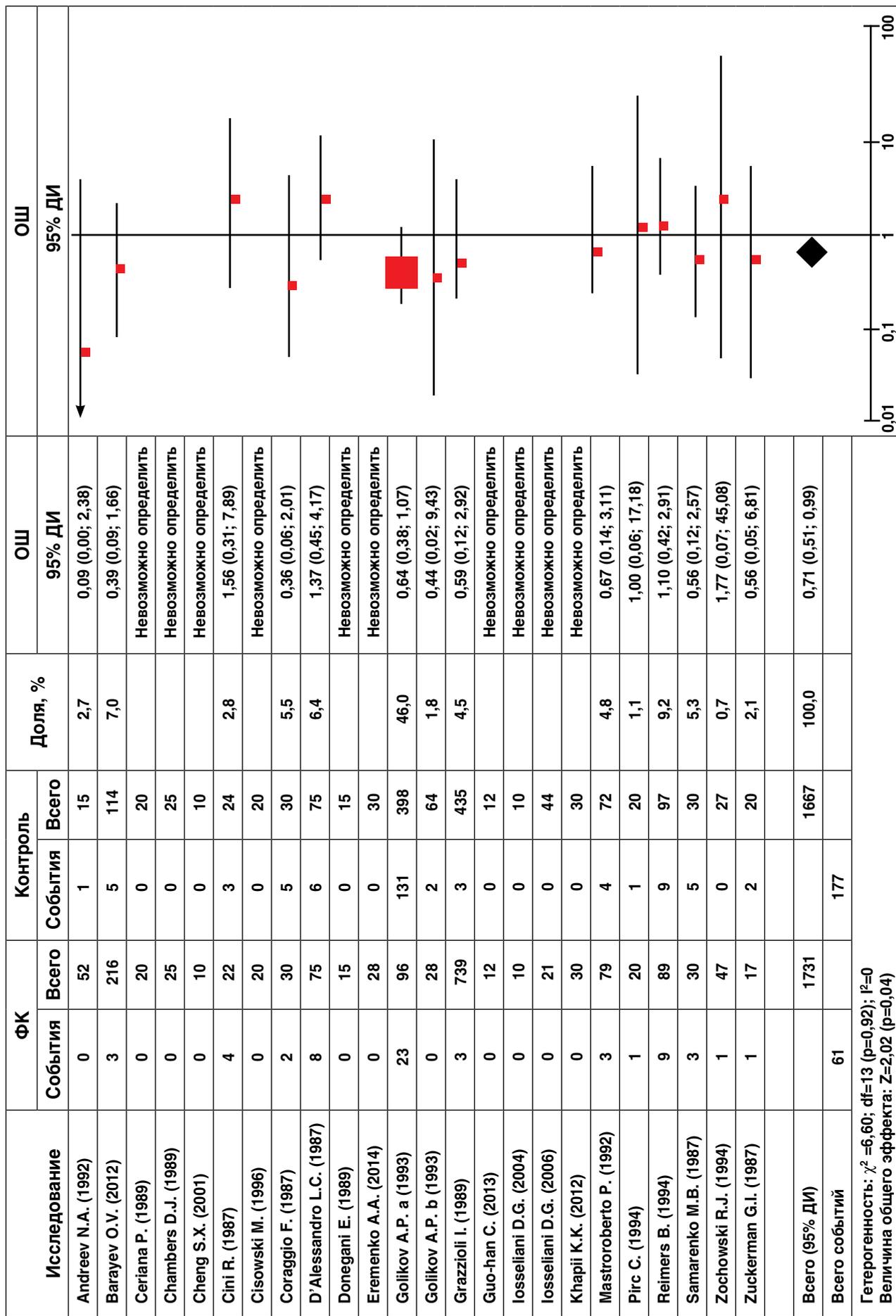


Рис. 1. Влияние ФК на смертность от всех причин

Исследование	ФК			Контроль			Доля, %	MD	
	В среднем	SD	Всего	В среднем	SD	Всего		95% ДИ	MD
Andreev N.A. (1992)	30	3,4	52	31,5	3,4	15	10,6	-1,50 (-3,45; 0,45)	
Du X.H. (2009)	51	9	20	47	1	20	9,0	4,00 (0,03; 7,97)	
Iosseliani D.G. (2004)	47	8	10	35	7	10	6,6	12,00 (5,41; 18,59)	
Iosseliani D.G. (2006)	50,8	5,4	21	48,9	7,2	44	9,7	1,90 (-1,24; 5,04)	
Kharii K.K. (2012)	57,7	2,3	30	54,6	2,1	30	11,1	3,10 (1,99; 4,21)	
Maggi G.C. (1990)	47,36	0,5	30	40,27	0,5	30	11,3	7,09 (6,84; 7,34)	
Peterech N.B. (1993)	50,3	2,9	26	52,4	1,5	71	11,0	-2,10 (-3,27; -0,93)	
Peterech N.B. (2001)	55	1,5	29	51,5	2,2	30	11,1	3,50 (2,54; 4,46)	
Wang F. (2006)	45,8	5,45	32	39,1	5,39	32	10,1	6,70 (4,04; 9,36)	
Xiaoji J. (2010)	60	9	30	53	4	30	9,4	7,00 (3,48; 10,52)	
Всего (95% ДИ)			280			312	100,0	3,82 (1,18; 6,46)	

Гетерогенность:  $\tau^2=16,08$ ;  $\chi^2=373,14$ ;  $df=9$  ( $p<0,00001$ );  $I^2=98\%$   
 Величина общего эффекта:  $Z=2,83$  ( $p=0,005$ )

Рис. 2. Влияние ФК на уровень ФВ ЛЖ

Исследование	ФК			Контроль			Доля, %	MD	
	В среднем	SD	Всего	В среднем	SD	Всего		95% ДИ	MD
Chambers D.J. (1991)	38,8	3,2	25	44	4,8	25	14,3	-5,20 (-4,46; -2,94)	
Cheng S.X. (2001)	15,06	1,54	10	25,98	4,06	10	13,2	-10,92 (-13,61; -8,23)	
Cisowski M. (1996)	24,6	6,36	20	28	8,31	20	8,9	-3,40 (-7,99; 1,19)	
Donegani E. (1989)	40,66	27,54	15	87,26	79,03	15	0,2	-46,60 (-88,95; -4,25)	
Eremenko A.A. (2014)	2,94	1,42	28	2,72	1,54	30	17,35	0,22 (-0,54; 0,98)	
Guo-han C. (2013)	44,32	8,62	12	73,43	9,56	12	5,0	-29,11 (-36,39; -21,83)	
Ke-Wu D. (2015)	53,2	46,5	200	85,4	61,5	200	2,8	-32,20 (-42,89; -21,51)	
Mastroroberto P. (1992)	3,11	1,3	79	5	0,6	72	17,7	-1,89 (-2,21; -1,57)	
Pagani L. (1992)	15,7	4,8	30	48,2	26	20	2,4	-32,50 (-44,02; -20,98)	
Reimers B. (1994)	117	93	89	154	121	97	0,4	-37,00 (-67,87; -6,13)	
Thorelius J. (1992)	0,98	0,37	15	0,54	0,24	15	17,8	0,44 (0,22; 0,66)	
Всего (95% ДИ)			523			516	100,0	-6,08 (-8,01; -4,15)	

Гетерогенность:  $\tau^2=16,08$ ;  $\chi^2=373,14$ ;  $df=9$  ( $p<0,00001$ );  $I^2=98\%$   
 Величина общего эффекта:  $Z=2,83$  ( $p=0,005$ )

Рис. 3. Влияние ФК на уровень МВ-КФК

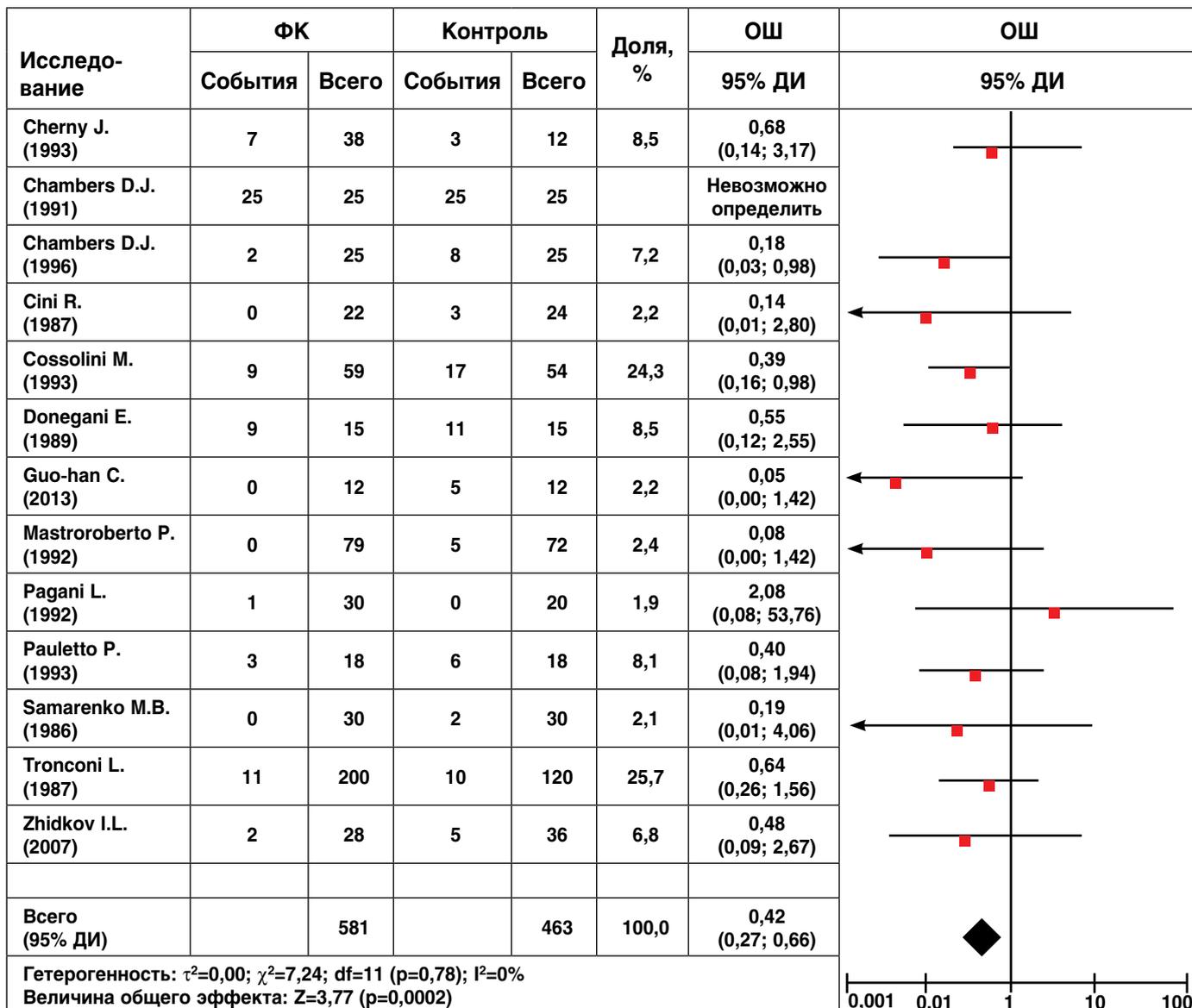


Рис. 4. Влияние ФК на частоту развития ФЖ/ЖТ

в многочисленных экспериментальных исследованиях, где показано, что ФК является важным метаболитом в цепи транспорта энергии в кардиомиоцитах [25, 26]. В частности, креатин взаимодействует с АТФ с помощью фермента креатинкиназы, путем присоединения третьей фосфорильной группы образуется ФК. Энергия фосфорильных связей транспортируется с помощью ФК к месту потребления энергии, включая миозин АТФ-азу, которая обеспечивает сокращение актомиозина [6, 25]. Уменьшение концентрации ФК или снижение активности ферментов, ответственных за синтез и потребление ФК, приводит к сократительной дисфункции [12, 16]. Снижение регуляции системы транспорта креатина в мембранах клеток рассматривается как один из основных факторов снижения внутриклеточного содержания ФК [15, 23]. Это было продемонстрировано

в модели на мышцах: при пороговом уровне ФК и креатина существенно снижалась сократительная способность сердца, а острый стресс приводил к большему повреждению миокарда [22]. И напротив, при гиперэкспрессии системы транспорта креатина, при моделировании ишемического/реперфузионного повреждения отмечается защитный эффект (некроз миокарда меньше в среднем на 27%) и улучшается функциональное восстановление миокарда [13].

В другом исследовании у 58 пациентов с ишемической кардиомиопатией при использовании магнитно-резонансной спектроскопии было показано, что низкий уровень креатинкиназы является независимым предиктором как смертности от всех причин, так и сердечно-сосудистой смертности [7].

Таким образом, руководствуясь логическим обоснованием результатов экспериментальных

исследований, можно заключить, что увеличение или экспрессия системы транспорта энергии имеет терапевтическое приложение, другими словами, лечение экзогенным ФК обеспечивает защиту миокарда от ишемии, уменьшает размер зоны некроза [9, 17, 19]. Также можно утверждать, что экзогенный ФК оказывает универсальное антиишемическое действие, так как было показано, что ФК и креатин могут уменьшать морфологическое повреждение и апоптоз нейронов головного мозга при ишемии-реперфузии [8, 10, 21, 27].

Также ФК является мощным мембраностабилизатором. ФК может непосредственно связываться с мембранными фосфолипидами, изменять структурные и конформационные характеристики фосфолипидов и за счет этого защитить мембрану от литических факторов.

При острых и хронических состояниях для обеспечения адекватной насосной функции сердце должно динамично и в достаточных количествах обеспечиваться энергетическими ресурсами. Для этого требуются легкодоступные субстраты для производства, транспортировки и утилизации энергии [16]. И ФК играет ключевую роль в процессе буферизации энергии и транспорта в сердце [26].

Таким образом, использование экзогенного ФК в дополнение к стандартной терапии у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердца может улучшать ближайший прогноз, снижая риск смерти от всех причин. Кроме того, ФК способствует повышению насосной функции сердца, уменьшает ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда, предупреждает жизнеугрожающие нарушения ритма сердца.

## Література

1. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике. // Ліки України. — 2002. — № 7-8. — С. 2-11.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. Применение неотона при ишемии и реперфузии миокарда. // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2014. — № 1. — С. 38-43.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 128; 356: 1140-1151.
4. Akki A., Su J., Yano T., Gupta A., Wang Y., Leppo M., Chacko V., Steenbergen C., Weiss R. Creatine kinase overexpression improves ATP kinetics and contractile function in postischemic myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; Vol. 303 (7): H844-H852.
5. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10): e146-e603.
6. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science*. 1981; 211: 448-452.
7. Bottomley P.A., Panjath G.S., Lai S., Hirsch G.A., Wu K., Najjar S.S., et al. Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 215re3.

8. Genius J., Geiger J., Bender A., Moller H.J., Klopstock T., Rujescu D. Creatine protects against excitotoxicity in an in vitro model of neurodegeneration. *PLoS One*. 2012; 7: e30554.
9. Kryzhanovskii S.A., Kandelaki I.N., Sharov V.G., Kaverina N.V., Saks V.A. Effect of exogenous phosphocreatine on the size of experimental myocardial infarction. *Kardiologija*. 1988; 28: 88-91.
10. Li T., Wang N., Zhao M. Neuroprotective effect of phosphocreatine on focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 168756.
11. Ling-Hua Tang, Zhong-Yuan Xia, Bo Zhao, Xiao-Dong Wei, Tao Luo, Qing-Tao Meng. Phosphocreatine Preconditioning Attenuates Apoptosis in Ischemia-Reperfusion Injury of Rat Brain. *J. of Biomed and Biotech.* 2011. doi: 10.1155/2011/107091.
12. Lygate C.A., Schneider J.E., Neubauer S. Investigating cardiac energetics in heart failure. *Exp. Physiol.* 2013; 98: 601-605.
13. Lygate C.A., Bohl S., ten Hove M., Faller K.M., Ostrowski P.J., Zervou S., et al. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2012; 96: 466-475.
14. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1441-1446.
15. Neubauer S., Remkes H., Spindler M., Horn M., Wiesmann F., Prestle J., et al. Downregulation of the Na(+)-creatin cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation*. 1999; 100: 1847-1850.
16. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 15; 356 (11): 1140-51.
17. Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D., Lakhani P., Murray G. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 197: 786-791.
18. Remme W., Swedberg K. Task Force for the diagnosis and Treatment of chronic Heart failure. *Eur. Heart. J.* 2001; 22: 1527-1560.
19. Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y., Cherpachenko N.M., Pozin E.Y., Markosyan R.A., et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 1986; 35: 101-114.
20. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv. Therapy*. 2012; 29: 99-123.
21. Tang L.H., Xia Z.Y., Zhao B., Wei X.D., Luo T., Meng Q.T. Phosphocreatine preconditioning attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of rat brain. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 107091.
22. ten Hove M., Lygate C.A., Fischer A., Schneider J.E., Sang A.E., Hulbert K., et al. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation* 2005; 111: 2477-2485.
23. Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., Zandomeneghi G., Neumann D., Widmer H.R., et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One*. 2012; 7: e43178.
24. Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., Zandomeneghi G., Neumann D., et al. Phosphocreatine Interacts with Phospholipids, Affects Membrane Properties and Exerts Membrane-Protective Effects. *PLoS One* 2012; Vol. 7 (8): e43178.
25. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino. Acids*. 2011; 40: 1271-1296.
26. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 1107-213.
27. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7: 242-247. ■

# Использование новой шкалы риска, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, в прогнозировании наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

**А.А. Кремзер**

*Запорожский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии*

## Резюме

Целью настоящего исследования явилось создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, основанного на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Методы.** В исследовании проспективным методом была изучена частота встречаемости фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, а также частота наступления летального исхода от любых причин в когорте 388 пациентов с ХСН в течение 3 лет наблюдения. Измерены циркулирующие уровни N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MНУП), галектина-3, высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП), остеопротегерина и его растворимого рецептора sRANKL, остеопонтин, остеоонектин, адипонектин, а также изучены эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ) и эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК).

**Результаты.** Медиана периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 2,76 года (размах – 1,8-3,4 года). В течение данного периода было зарегистрировано 285 кардиоваскулярных событий, в том числе 43 смертельных случая и 242 повторных госпитализации. Независимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MНУП,

галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, соотношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie<sup>2+</sup>, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК. Индекс величины кардиоваскулярного риска рассчитывался путем математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включенных в исследование. Полученные данные показали, что средняя величина индекса кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95% ДИ от 1,65 до 5,10 ед.). Результаты анализа Каплана-Мейера показали, что пациенты с ХСН и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы кардиоваскулярного риска. Новая оригинальная шкала оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН превосходит по своей прогностической ценности Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project независимо от продолжительности наблюдения, а также Barcelona Bio-HF при двух- и трехлетних наблюдениях.

**Вывод.** Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение

ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК), дает возможность достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) и количества коморбидных состояний.

### Введение

ХСН является основной кардиоваскулярной причиной смертельного исхода в общей популяции [1, 2]. Несмотря на широкое внедрение современных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению ХСН, стратификация пациентов в группу риска возникновения неблагоприятных клинических исходов рассматривается в качестве главного компонента для выбора стратегии терапии, во многом определяющего прогноз [3, 4]. Биологические маркеры, отражающие этапы эволюции и различные стороны патогенеза ХСН, выглядят наиболее привлекательно не только для индивидуализации лечения [5, 6], но и как объективный инструмент в моделировании прогноза [7, 8]. К настоящему времени созданы и используются различные варианты мультимаркерных планшетных систем, основной целью которых является повышение чувствительности суммарного результата теста без потери его специфичности [9-11]. В то же время поиск оптимальной комбинации биомаркеров, способной отвечать задачам индивидуализированного лечения и сохранять свое значения в структуре диагностического алгоритма ХСН, остается чрезвычайно актуальным [12, 13].

**Целью** настоящего исследования явилось создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, основанного на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров ХСН.

### Материал и методы исследования

В ходе исследования проспективным методом была изучена частота встречаемости фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, включая повторные госпитализации, а также частота наступления летального исхода от любых причин в когорте 388 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Размер выборки был рассчитан с помощью on-line калькулятора <http://www.nss.gov.au/nss/home.nsf/pages/Sample+size+calculator> (Национальный сервис статистики Австралийского бюро статистики, Мельбурн, Австралия) с учетом величины альфа-ошибки равной 0,05, 5% маргинальной ошибки при

допущении, что не менее 50% пациентов получат то или иное событие в течение периода наблюдения.

Диагноз ХСН верифицировался на основании критериев, предложенных действующим клиническим соглашением [14]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на свое участие в исследовании.

В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжелое течение сахарного диабета (СД) или необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, инфекционные заболевания в течение 3 нед до скринирования, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий (КА), включая ствол левой и правой КА, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного вмешательства (ЧКВ); уровень креатинина плазмы крови >440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <35 мл/мин/м<sup>2</sup>, а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Ишемическая природа ХСН устанавливалась в случае ее непосредственной связи с ранее документированным инфарктом миокарда, а также при наличии позитивного результата мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии с контрастированием (n=63) и/или ангиографического исследования КА (n=84).

Оценка показателей систолической и диастолической функции осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате ACUSON (SIEMENS, Германия) в В-режиме эхолокации [15] и режиме тканевой доплерографии (TDI — Tissue Doppler Imaging) [16]. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ измерялись посредством метода Симпсона.

Вычисление СКФ проводилось с использованием формулы СКД-EPI [17].

Оценка риска неблагоприятных клинических исходов, включая летальный исход, проводилась с помощью стандартных моделей Seattle Heart Failure Model и Heart Failure Risk Calculator, основанных на демографических, клинических, лабораторных

данных, а также величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ и комбинации лекарственных средств, использованных для лечения пациентов с ХСН. Расчет величины риска по Seattle Heart Failure Model и Heart Failure Risk Calculator проводился с помощью on-line калькуляторов <http://depts.washington.edu/shfm/windows.php> и <http://www.heartfailure-risk.org/> соответственно. Дополнительно величина риска смерти от всех причин измерялась с помощью модели Barcelona Bio-HF <http://www.bcnbiohcalculator.org/web/calculations> [18].

Ожидаемая частота повторных госпитализаций рассчитывалась с помощью on-line калькулятора, основанного на данных National Heart Care Project [http://www.readmissionscore.org/heart\\_failure.php](http://www.readmissionscore.org/heart_failure.php) [19].

Образцы крови в количестве 10 мл отбирались в ранние утренние часы (7:00-8:00) в начале исследования и подвергались обработке в соответствии с рекомендациями к аналитическим исследованиям, которые предоставляют производители лабораторных наборов.

Для последующей оценки прогностической ценности были измерены уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина, креатинина, мочевой кислоты, компонентов липидного профиля плазмы крови, а также биологические маркеры биомеханического стресса (NT-pro-MHUP), фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска галектин-3, маркеры провоспалительной активации (hs-CRP, остеопротегерин и его растворимый рецептор sRANKL), маркеры эндотелиальной дисфункции и васкулярного ремоделирования (остеопонтин, остеокальцин), представитель семейства адипоцитокитов адипонектин, а также индикаторы интенсивности апоптоза (CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> ЭАМ) и эндогенной эндотелиальной репарации (ЭПК с фенотипами CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup>).

Концентрация галектина-3 и адипонектина измерялась с помощью сэндвич-метода ELISA (Bender Med Systems GmbH, Вена, Австрия). Содержание NT-pro-MHUP было измерено иммуноэлектролюминисцентным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США) на анализаторе Elecsys 1010 (Roche, Мангейм, Германия). Содержание остеопротегерина, остеокальцина и остеопонтин измерялось с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы IBL (Immunochemie und Immunobiologie GmbH, Германия). Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-CRP) в образцах крови измерялась

нефелометрическим методом на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Содержание мочевой кислоты в крови определялось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Beckman Synchron LX20. Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялась ферментативным методом. Содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972) [20].

Фенотипирование популяций проангиогенных CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup> ЭПК и ЭАМ осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309(VEGFR2) — по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) с удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering sequential) [21]. Для каждой из проб анализировалось 500 тысяч событий. ЭАМ фенотипировались как CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> микрочастицы [22]. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПК идентифицировался как экспрессия CD14<sup>+</sup>CD309(VEGFR2)<sup>+</sup>Tie-2<sup>+</sup> антигенов. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуометре, подвергались анализу с использованием принципа Булина (Boolean principles) для двойных или тройных позитивных событий.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows (версия 22) и GraphPad Prism (версия 5). Все номинальные данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение ( $\pm$ SD), медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал (МКИ). Данные о категориальных переменных представлены как n (%). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнение категориальных переменных между группами проводили с использованием  $\chi^2$ -теста и точного F-критерия Фишера. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с изменением ЭПК, первоначально были определены

с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем  $p < 0,1$  были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. При сравнении вероятности выживаемости когорт больных ХСН с различными величинами индекса кардиоваскулярного риска, рассчитанного с помощью измерения уровня циркулирующих биомаркеров, использовали парный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Величина отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов возникновения суммарных кардиоваскулярных событий. Процедура реклассификации с назначением ранга проводилась в произвольном режиме для отобранных независимых предикторов отдаленного прогноза. Построение кривых Каплана-Мейера выполнялось для пациентов с ХСН стратифицированных в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий. Сопоставление предикторной ценности различных прогностических моделей со стандартной ABC-моделью проводилось с помощью AUC (area under curve — площадь под кривой) ROC (Receive Operation Characteristic curve) и C-статистики. Для каждой из моделей, исключая стандартную, применяли процедуры реклассификации с расчетом индексов IDI (Integrated Discrimination Improvement) и NRI (Net Reclassification Improvement). Результаты считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 1 приведены основные сведения о больных, принявших участие в исследовании. Как видим, популяция пациентов с ХСН представлена преимущественно мужчинами (53,3%) среднего возраста с II ФК (37,9%) и III ФК (21,4%) ХСН. Среди зарегистрированных факторов кардиоваскулярного риска наибольшее значение имеют дислипидемия (66,0%), АГ (55,5%), ожирение (44,3%) и СД 2 типа (37,6%).

Содержание циркулирующих маркеров, измеренное в начале исследования, представлено в таблице 2.

Все пациенты получали современную терапию ХСН, основанную на использовании ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (преимущественно рамиприл 10 мг/сут) или антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА) (преимущественно валсартан 180-360 мг/сут) в рекомендованных дозах в сочетании с бета-адреноблокаторами (83,5% пациентов) и/или ивабрадином (35,3% пациентов), петлевыми

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, отобранных для участия в исследовании	
Показатели	Все пациенты с ХСН (n=388)
Возраст, годы	58,34±9,60
Мужчины, n (%)	207 (53,3)
I ФК ХСН, n (%)	77 (19,8)
II ФК ХСН, n (%)	147 (37,9)
III ФК ХСН, n (%)	83 (21,4)
IV ФК ХСН, n (%)	81 (20,9)
АГ, n (%)	214 (55,5)
Дислипидемия, n (%)	256 (66,0)
СД 2 типа, n (%)	146 (37,6)
Ожирение, n (%)	172 (44,3)
Преждевременная ИБС в семейном анамнезе, n (%)	42 (10,8)
Приверженность к курению, n (%)	76 (19,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 (95% ДИ 21,6-28,7)
АД сист., мм рт. ст.	130,90±8,41
АД диаст., мм рт. ст.	77,90±5,12
ЧСС, уд/мин	70,52±3,34
ФВ ЛЖ, %	42,80±3,76
СКФ, 1,73 мл/ мин/м <sup>2</sup>	82,3 (95% ДИ 68,7-102,6)
Примечания. ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД сист. – систолическое артериальное давление; АД диаст. – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.	

диуретиками (80,1%), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 25-100 мг/сут или эплеренон 25-50 мг/сут) (39,2% пациентов) (табл. 3). Пациенты с АГ дополнительно получали дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (преимущественно амлодипин в суточной дозе 2,5-10 мг). Больные ХСН с сопутствующим СД 2 типа наряду с диетическими ограничениями получали метформин (37,6% больных) и/или ситаглиптин (12,4% пациентов). В большинстве случаев к проводимой терапии была добавлена ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75-150 мг/сут в форме кишечного высвобождения или при непереносимости последней (21,4% пациентов) иной антиагрегант (преимущественно клопидогрель в суточной дозе 75 мг).

Таблица 2. Содержание циркулирующих биологических маркеров у пациентов с ХСН ишемического генеза, включенных в исследование

Показатели	Все пациенты с ХСН (n=388)
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (95% ДИ 58,7-92,6)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (95% ДИ 3,3-9,7)
HbA <sub>1c</sub> , %	6,8 (95% ДИ 4,1-9,5)
Гемоглобин, г/л	132,4 (95% ДИ 125,5-140,1)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (95% ДИ 3,9-6,1)
ЛПВП, ммоль/л	0,91 (95% ДИ 0,89-1,12)
ЛПНП, ммоль/л	3,23 (95% ДИ 3,11-4,40)
Мочевая кислота, ммоль/л	31,5 (95% ДИ 25,3-40,1)
NT-pro-MНУП, пг/мл	1533,6 (95% ДИ 644,5-2560,6)
Галектин-3, нг/мл	16,58 (95% ДИ 15,90-18,65)
hs-CRP, мг/л	7,34 (95% ДИ 6,77-7,95)
Остеопротегерин, пг/мл	5544,3 (95% ДИ 5306,4-5782,1)
Остеопонтин, нг/мл	99,5 (95% ДИ 57,7-142,7)
Остеонектин, нг/мл	788,54 (95% ДИ 665,12-912,30)
sRANKL, пг/мл	2206,50 (95% ДИ 2057,2-2355,8)
sRANKL/остеопротегерин, ед.	0,39 (95% ДИ 0,22-0,45)
Адипонектин, мкг/мл	10,61 (95% ДИ 4,83-17,35)
ЭПК CD14+CD309 <sup>+</sup> ×10 <sup>-4</sup> , %	29,18 (95% ДИ 15,00-34,50)
ЭПК CD14+CD309 <sup>+</sup> Tie2 <sup>+</sup> ×10 <sup>-4</sup> , %	0,67 (95% ДИ 0,21-1,10)
CD31+/annexin V + ЭАМ, клеток/мл	0,48 (95% ДИ 0,29-0,64)
ЭАМ/CD14+CD309 <sup>+</sup> ЭПК, ед.×10	6,59 (95% ДИ 4,10-8,96)

Примечания. ДИ – доверительный интервал; HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; МНУП – мозговой натрийуретический пептид; sRANKL – serum receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand.

Таблица 3. Медикаментозная терапия ХСН у пациентов, включенных в исследование

Показатели	Все пациенты (n=388)
ИАПФ или АРА, n (%)	388 (100)
АСК, n (%)	305 (78,6)
Другие антиагреганты, n (%)	83 (21,4)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	324 (83,5)
Дигидропиридиновые БМКК, n (%)	63 (16,2)
Ивабрадин, n (%)	137 (35,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	152 (39,2)
Петлевые диуретики, n (%)	311 (80,1)
Статины, n (%)	294 (75,7)
Метформин, n (%)	146 (37,6)
Ситаглиптин, n (%)	48 (12,4)

Примечание. БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Медиана периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 2,76 года (размах – 1,8-3,4 года). В течение данного периода было зарегистрировано 43 смертельных случая (11,1%). Среди всех смертельных случаев 35 событий (81,4%) были непосредственно связаны с прогрессированием ХСН, а 8 эпизодов (16,6%) рассмотрены как внезапная сердечная смерть, случаи фатального инфаркта миокарда или системной тромбоэмболии. Кроме того, 206 больных были госпитализированы повторно в связи с прогрессированием ХСН и 36 госпитализаций были связаны с иными кардиоваскулярными причинами. Общее количество кардиоваскулярных событий, которое удалось идентифицировать, составило 285 случаев (73,5% от общего количества включенных пациентов). Данные о частоте неблагоприятных фатальных и нефатальных клинических исходов в сопоставлении с показателями смертности, рассчитанными с помощью Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, Barcelona Bio-HF, представлены в таблице 4. Необходимо отметить, что в таблице не указаны ожидаемые величины ежегодной смертности через 3 года наблюдения, поскольку Seattle Heart

Failure Model способна представлять данные только для одно-, двух- и пятигодичного периода наблюдения. Для последующих расчетов ожидаемые величины ежегодной смертности через 3 года наблюдения были условно приняты эквивалентными таковым через 2 года. Соответственно, Heart Failure Risk Calculator не позволяет рассчитывать риск общей смерти через 2 года наблюдения, в связи с чем ожидаемые данные не были получены. Модель Barcelona Bio-HF использовалась как с дополнительным измерением уровня циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP), так и без него. Аппроксимация данных National Heart Care Project позволила получить только величину одногодичного риска повторных госпитализаций.

Используя уни- и мультивариантный регрессионный анализ Кокса было установлено, что независимой предсказывающей ценностью в отношении возникновения неблагоприятных клинических исходов обладали NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, соотношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie<sup>2+</sup>, CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК (табл. 5). Используя С-статистику

**Таблица 4. Сопоставление частоты возникновения неблагоприятных клинических исходов с ожидаемыми показателями**

Показатели	Период		
	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
Количество смертельных исходов, n	15	33	43
Количество повторных госпитализаций, n	98	154	242
Фактический показатель смерти от всех причин, %	3,9	8,5	11,1
Ожидаемый показатель смерти от всех причин (%), рассчитанный с помощью Seattle Heart Failure Model	3,6 (МКИ 2-5)	8,5 (МКИ 6-12)	8,5 (МКИ 6-12)
Ожидаемый показатель смерти от всех причин (%), рассчитанный с помощью Heart Failure Risk Calculator	4,8 (МКИ 3,9–5,6)	–	12,2 (МКИ 10,4-14,7)
Ожидаемый показатель смерти от всех причин (%), рассчитанный с помощью Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров (NT-pro-MHUP)	2,17 (МКИ 2,3-2,5)	4,81 (МКИ 4,5-5,2)	7,84 (МКИ 7,22-8,36)
Ожидаемый показатель смерти от всех причин (%), рассчитанный с помощью Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров (NT-pro-MHUP)	2,37 (МКИ 2,33-2,47)	5,25 (МКИ 5,15-5,39)	8,54 (МКИ 8,20-8,82)
Фактический показатель повторной госпитализации, %	25,3	39,6	62,4
Ожидаемый показатель повторной госпитализации, %	21,5 (МКИ 15,6-29,7)	–	–

Примечание. МКИ – межквартильный интервал.

было установлено, что восемь отобранных независимых предикторов существенно не различались от ABC-модели, которая включала эти факторы как непрерывные переменные (С-статистика = 0,81; 95% ДИ от 0,79 до 0,95;  $p=0,001$ ). Вместе с тем в бинарной модели были получены данные о том, что такие предикторы, как соотношение sRANKL/остеопротегерин и уровень циркулирующих ЭПК CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie<sup>2+</sup> достоверно отличаются от ABC-модели (С-статистика = 1,04; 95% ДИ от 1,01 до 1,06;  $p=0,001$ ). В этой связи для выполнения процедуры реклассификации и построения шкалы оценки кардиоваскулярного риска были отобраны только 6 биологических маркеров, а именно: уровень NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК. Для выполнения процедуры реклассификации каждому из независимых предикторов было присвоено значение 1 ед., при отсутствии любого из указанных предикторов назначалось значение 0 ед. Индекс величины кардиоваскулярного риска рассчитывался путем математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включенных в исследование (от 0 ед. до 6 ед.). Полученные данные показали, что средняя величина индекса кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95% ДИ = 1,65 ед. - 5,10 ед.). Распределение частоты встречаемости каждого из независимых предикторов в отобранной популяции пациентов с ХСН представлено на рис. 1.

Анализ количества кардиоваскулярных событий в зависимости от величины ранга шкалы риска для пациентов с ХСН показал, что имеет место тесная ассоциация между величиной ранга, полученного после процедуры реклассификации, и суммарной частотой возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных исходов в изучаемой когорте больных ( $r=0,72$ ; Wald  $\chi^2=11,9$ ;  $p=0,001$ ). При этом величина ОШ возникновения кардиоваскулярных клинических исходов прогрессивно возрастает пропорционально повышению ранга на 1 ед. (рис. 2). Можно предположить, что ранги шкалы оценки риска с суммарной величиной менее 4 ед. отражают относительно низкий риск возникновения неблагоприятных клинических событий, а более высокие значения рангов — высокий кардиоваскулярный риск соответственно.

Построение кривых Каплана-Мейера выполнялось для пациентов с ХСН стратифицированных в две группы в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий (рис. 3). Обращает на себя внимание тот факт,

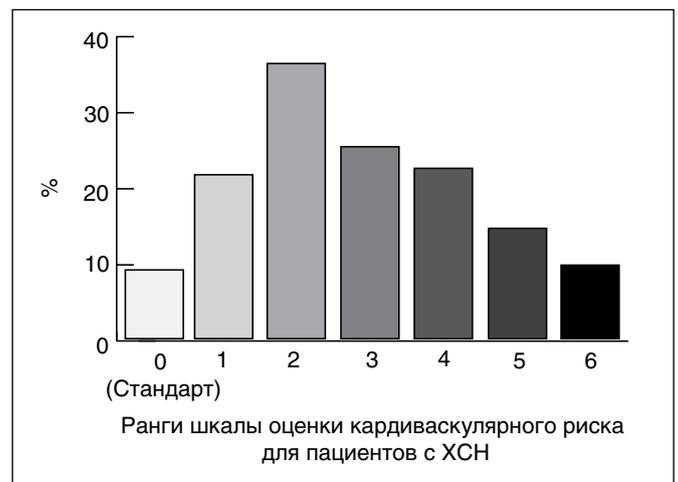


Рис. 1. Распределение частоты встречаемости различных рангов для шкалы оценки кардиоваскулярного риска в когорте пациентов с ХСН ишемического генеза

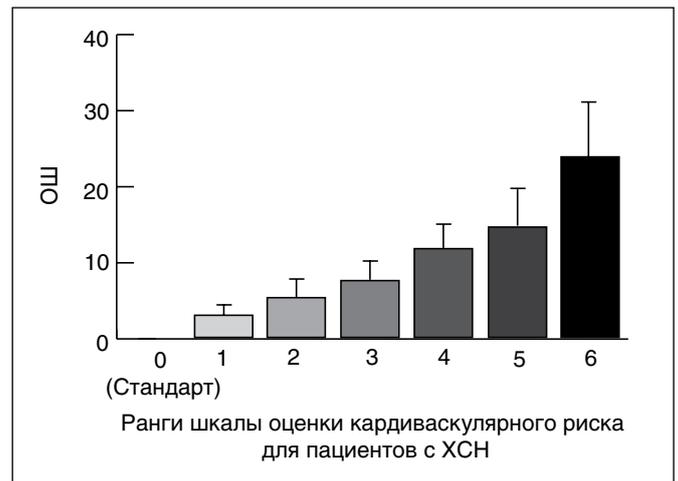


Рис. 2. Стратификация пациентов с ХСН в зависимости от величины ОШ возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий

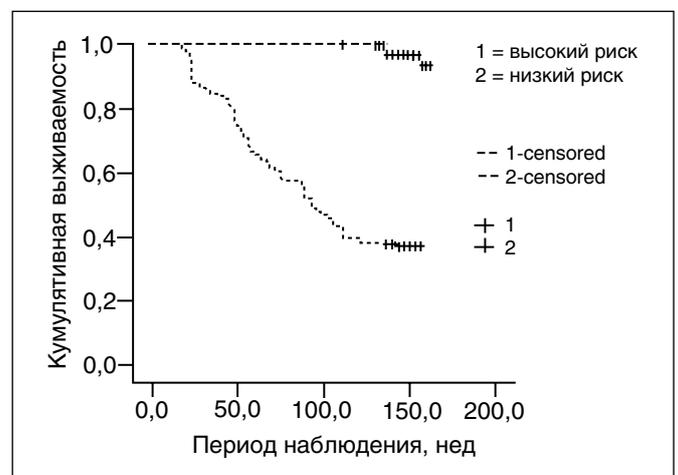


Рис. 3. Результаты анализа выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с относительно высоким риском возникновения кардиоваскулярных событий (суммарный ранг >5) по сравнению с больными низкого риска (суммарный ранг <4)

что накопление клинических конечных точек для двух когорт пациентов с различной величиной кардиоваскулярного риска, оцененного с помощью биологических маркеров, приводило к раннему (приблизительно через 40 нед после начала исследования) расхождению кривых выживаемости, которое к концу периода наблюдения достигало уровня  $p < 0,001$ .

Таким образом, использование шкалы оценки риска вероятности возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, построенной на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, CD31+/annexin V+ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда ЛЖ и количества коморбидных состояний.

При сопоставлении надежности и предсказующей ценности различных моделей в качестве стандартных моделей были выбраны Seattle Heart Failure Model для показателя общей смерти и National Heart Care Project для показателя повторной госпитализации. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 6. Анализ полученных данных показал, что для всех направлений прогнозирования (общая смертность и повторная госпитализация) предлагаемая новая оригинальная система оценки риска смерти и повторной госпитализации больных с ХСН позволяет существенно повысить специфичность одно-, двух- и трехгодичного прогноза при достаточно высоком дискриминационном потенциале, достоверно превышающем стандартные значения Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, а также National Heart Care Project для одногодичного периода наблюдения и Barcelona Bio-HF для двух- и трехгодичного наблюдения.

Таким образом, новая модель, построенная на основе измерения уровня циркулирующих биомаркеров, демонстрирует более высокий дискриминационный потенциал для пациентов с ХСН при наличии коморбидных состояний, включая СД, чем ранее созданные прогностические модели. Исключением является Barcelona Bio-HF (с использованием биомаркеров), позволяющая рассчитывать величину одногодичной общей смерти для пациентов с ХСН с близкой предикторной ценностью к новой биомаркерной модели. Вместе с тем для показателя общей смерти в условиях двух- и трехгодичного наблюдения новая модель оказывается более точной.

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что шкала оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, основанная только на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, способна достаточно точно идентифицировать больных высокого риска [23]. Полученные данные позволяют надеяться на то, что комбинация мультифункциональных биомаркеров будет сохранять свою высокую предикторную ценность независимо от наличия коморбидных состояний, которые достаточно часто идентифицируются у пациентов с ХСН [24]. Ранее предпринимались попытки создания новых шкал риска ХСН, основанные на изолированных критериях, таких как клинические или эхокардиографические параметры, а также уровнях тех или иных биомаркеров, преимущественно натрийуретических пептидов и галектина-3 [25, 26]. Однако подобный подход оказался более успешным в популяции пациентов с острой декомпенсированной ХСН, чем у лиц со стабильным течением ХСН [27, 28]. Кроме того, для большинства уже созданных шкал критическим моментом явился возраст и гендерная принадлежность пациентов, состояние почечного клиренса, а также сопутствующие метаболические коморбидные состояния (ожирение, СД 2 типа) и анемия [29, 30]. Кроме того, не создано достаточно надежной модели, позволяющей прогнозировать риск повторной госпитализации стабильного пациента с ХСН после выписки из стационара на протяжении более одного года наблюдения [31]. В настоящем исследовании были учтены эти данные с целью минимизировать влияние дополнительных факторов на надежность прогностической модели, включив в состав идентифицируемых биомаркеров те из них, которые не зависят от почечного клиренса (ЭПК, ЭАМ), не связаны с тяжестью миокардиальной дисфункции (отношение sRANKL/остеопротегерин), а также отражают тяжесть дисфункции эндотелия (остеопонтин, остеоонектин). При этом NT-pro-MHUP и галектин-3 сохранялись в качестве основных биологических маркеров, отражающих напряженность биомеханического стресса и фенотипический риск ХСН соответственно. В целом предлагаемая нами шкала оценки риска негативной эволюции ХСН выглядит оптимистично с точки зрения точности и прогностической ценности при сопоставлении с ранее созданными системами.

Таблица 5. Результаты универсионного и мультивариантного регрессионного анализа Кокса

Варианты	Универсионный анализ			Мультивариантный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Креатинин, на каждые 30 мкмоль/л	1,06	1,01-1,11	0,001	1,02	0,87-1,06	0,001
Глюкоза натощак, на каждые 3 ммоль/л	1,04	0,96-1,09	0,002			
HbA <sub>1c</sub> , на каждый 1%	1,05	1,01-1,07	0,002			
Общий холестерин, на -1 ммоль/л	1,08	1,01-1,09	0,001			
Мочевая кислота, на каждые 10 ммоль/л	1,08	1,03-1,09	0,001	1,03	0,92-1,08	0,001
NT-про-МНУП, на каждые 400 пг/мл	1,97	1,25-3,06	0,001	1,37	1,08-2,10	0,001
Галектин-3, на каждые 2,5 нг/мл	2,16	1,78-3,77	0,001	1,46	1,22-1,89	0,003
hs-CRP, на каждый 1 мг/л	1,42	1,22-1,87	0,001	1,12	1,03-1,25	0,001
Остеопротегерин, на каждые 325 пг/мл	1,34	1,18-1,62	0,006	1,19	1,12-1,33	0,001
Остеопонтин, на каждые 65 нг/мл	1,16	1,03-1,36	0,002	0,95	0,87-1,11	0,003
Остеонектин, на каждые 50 нг/мл	1,19	1,07-1,28	0,001	1,06	0,91-1,19	0,002
sRANKL, на каждые 100 пг/мл	1,08	1,02-1,15	0,001	1,02	0,86-1,07	0,001
sRANKL/остеопротегерин, на каждые 0,15 ед.	1,56	1,23-1,72	0,002	1,17	1,04-1,25	0,003
Адипонектин, на каждые 3,5 мкг/мл	1,05	1,01-1,09	0,006	1,03	0,89-1,07	0,001
ЭПК CD14 <sup>+</sup> CD309 <sup>+</sup> , на каждые -10×10 <sup>-4</sup> %	1,12	1,05-1,27	0,001	1,05	1,00-1,11	0,001
ЭПК CD14 <sup>+</sup> CD309 <sup>+</sup> Tie2 <sup>+</sup> , на каждые -0,2×10 <sup>-4</sup> %	1,15	1,03-1,29	0,006	1,06	1,01-1,09	0,001
CD31 <sup>+</sup> /αpexin V+ ЭАМ, на каждые 0,2 клеток/мл	1,18	1,10-1,27	0,001	1,07	1,02-1,13	0,001
ЭАМ/CD14 <sup>+</sup> CD309 <sup>+</sup> ЭПК, на каждые 2,5×10 ед.	2,14	1,18-3,55	0,001	1,19	1,12-1,27	0,001

Примечания. ОШ – отношение шансов; HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; МНУП – мозговой натрийуретический пептид; sRANKL – serum receptor activator of nuclear factor-κappa B ligand.

Таблица 6. Сопоставление надежности и предсказующей ценности различных шкал оценки риска общей смерти и повторных госпитализаций

Модель	AUC ROC	p	IDI, %	P	NRI, %	p
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении одного года наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,738±0,16	0,001	–	–	–	–
Heart Failure Risk Calculator	0,779±0,19	0,001	6,4±0,7	0,001	10,1±0,99	0,002
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,788±0,15	0,002	7,9±0,5	0,001	12,8±1,21	0,002
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,798±0,13	0,002	11,4±1,16	0,003	15,7±1,18	0,001
Biomarker risk predictive score*	0,803±0,11	0,001	13,9±1,51	0,001	19,6±1,65	0,002
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении двух лет наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,722±0,15	0,002	–	–	–	–
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,732±0,16	0,003	5,3±0,3	0,001	6,8±0,92	0,003
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,744±0,14	0,001	6,8±0,5	0,001	7,5±1,10	0,003
Biomarker risk predictive score*	0,768±0,11	0,001	10,1±1,02	0,001	17,1±1,54	0,001
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении трех лет наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,743±0,12	0,002	–	–	–	–
Heart Failure Risk Calculator	0,788±0,14	0,001	7,2±0,2	0,001	12,5±1,09	0,001
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,796±0,12	0,003	7,9±0,5	0,001	17,6±1,23	0,002
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,805±0,09	0,001	11,4±1,12	0,003	22,1±1,55	0,001
Biomarker risk predictive score*	0,818±0,14	0,001	13,9±1,15	0,001	28,9±2,3	0,002
Прогнозирование риска повторных госпитализаций на протяжении одного года наблюдения						
National Heart Care Project (Standard)	0,762±0,16	0,001	–	–	–	–
Biomarker risk predictive score*	0,844±0,15	0,001	15,5±1,60	0,002	31,7±2,77	0,001

Примечания. AUC (area under curve) – площадь под кривой ROC (Receive Operation Characteristic curve); IDI – Integrated Discrimination Improvement; NRI – Net Reclassification Improvement; \*Новая шкала оценки риска неблагоприятных клинических событий.

**Выводы**

1. Независимыми предикторами неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, соотношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup>Tie2<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК.

2. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14<sup>+</sup>CD309<sup>+</sup> ЭПК), позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда ЛЖ и количества коморбидных состояний в анамнезе.

3. Анализ Каплана-Мейера показал, что пациенты с ХСН и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы сердечно-сосудистого риска.

4. Новая оригинальная шкала оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН превосходит по своей прогностической ценности Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project независимо от продолжительности наблюдения, а также Barcelona Bio-HF при двух- и трехлетних наблюдениях.

**Литература**

- Lloyd-Jones D, Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121(7): e46-e215.
- Roger V.L. The heart failure epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7(4): 1807-1830.
- Luttik M.L., Jaarsma T., van Geel P.P., Brons M., Hillege H.L., Hoes A.W., de Jong R., Linssen G., Lok D.J., Berge M., van Veldhuisen D.J. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(11): 1241-8.
- Schou M., Gislason G., Videbaek L., Kober L., Tuxen C., Torp-Pedersen C., Hildebrandt P.R., Gustafsson F.; NorthStar Investigators. Effect of extended follow-up in a specialized heart failure clinic on adherence to guideline recommended therapy: NorthStar Adherence Study. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(11): 1249-55.
- Berezin A. Biomarker-guided therapy of chronic heart failure. In: Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Biomarkers in Cardiovascular Disease. Victor R. Preedy and Vinood B. Patel, editors. Switzerland: Springer; 2016. 368 p.
- Wu A. H. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2013; 10(4): 434-440.
- Buonocore D., Wallace E. Comprehensive guideline for care of patients with heart failure. *AACN Adv Crit Care*. 2014; 25(2): 151-62.
- Ho T.H., Caughey G.E., Shakib S. Guideline compliance in chronic heart failure patients with multiple comorbid diseases: evaluation of an individualized multidisciplinary model of care. *PLoS One*. 2014; 9(4): e93129.

- DeBeradinis B., Januzzi J.L. Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Curr. Opin. Cardiol*. 2012; 27(6): 661-668.
- Fiuzat M., O'Connor C.M., Gueyffier F., et al. Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies. *J. Card Fail*. 2013; 19(8): 592-599.
- Vavuranakis M., Kariori M.G., Kalogeris K.I. et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases. *Curr. Med. Chem*. 2012; 19(16): 2485-2496.
- Ahmad T., Fiuzat M., Pencina M.J. et al. Charting a Roadmap for Heart Failure Biomarker Studies. *JACC Heart Fail*. 2014. pii: S2213-1779(14)00111-5.
- Ahmad T., O'Connor C.M. Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94(4): 468-479.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-1847.
- Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 1989; 2: 358-367.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(3): 167-205.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med*. 2009; 150(9): 604-612.
- Lupon J., de Antonio M., Vila J., Penafiel J., Galan A., et al. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85466.
- Keenan P.S., Normand S.L., Lin Z. et al. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2008; 1(1): 29-37.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972; 18(6): 499-502.
- Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. The ISTH SSC Workshop. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. *J. Thromb. Haemost*. 2013; 11 (6): 1190-1193.
- Tung J.W., Parks D.R., Moore W.A., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data. *Clin. Immunol*. 2004; 110(3): 277-283.
- Chyu J., Fonarow G.C., Tseng C.H., Horwich T.B. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2014; 7(1): 88-95.
- Giallauria F., Fattiroli F., Tramarin R. et al; ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (GICR-IACPR). Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on carDiac rEhabilitation (ISYDE-2008). *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014; 15(2): 155-163.
- Carluccio E., Dini F.L., Biagioli P. et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(8): 868-876.
- Li Y., Neilson M.P., Whellan D.J. et al. Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION // *J. Card. Fail*. 2013; 19(5): 311-316.
- Scrutinio D., Ammirati E., Guida P. et al. The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33(4): 404-411.
- Vakil K.P., Dardas T., Dhar S., et al. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33(2): 163-169.
- Alba A.C., Agoritsas T., Jankowski M., et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ. Heart Fail*. 2013; 6(5): 881-889.
- Cabassi A., de Champlain J., Maggiore U., et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4): 3334-3339.
- ElMaghawry M., ElGuindy A. STOP-HF: Expanding the role of HF programs into the community. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014; 2014(2): 40-3.
- Srinivas P., Manjunath C.N., Banu S., Ravindranath K.S. Prognostic significance of a multimarker strategy of biomarkers in acute heart failure. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(9): MC01-6. ■

# Доказательства терапевтической эффективности препарата Милдронат при постинфарктной дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

**К**оронарогенная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — ишемическая кардиомиопатия — является наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Возникающее после инфаркта миокарда ремоделирование ЛЖ в виде патологических изменений его полости (дилатация), формы (сферизация) и массы (гипертрофия) сопровождается снижением эффективности его функционирования в виде снижения фракции выброса (ФВ) — процентного отношения объема крови, выбрасываемого желудочком в систолу, к объему крови, находящемуся в желудочке в конце его заполнения в диастолу. Снижение ФВ ЛЖ до <50% свидетельствует о его умеренной, а до <40% — о его выраженной систолической дисфункции [2].

Оговоренная международными стандартами фармакотерапия пациентов с ФВ ЛЖ <40%, направленная на смягчение либо устранение клинических симптомов ХСН, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных, подразумевает неограниченно долгое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (либо сартанов — при непереносимости последних), бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, а также в определенных клинических ситуациях ивабрадина и дигоксина [2]. Несмотря на использование вышеуказанного арсенала терапевтических средств, клинический прогноз таких больных остается серьезным: смертность в течение 5 лет с момента установления диагноза достигает 75%, при этом до 50% пациентов ежегодно попадают в стационар с декомпенсацией кровообращения [3, 4]. В сложившейся ситуации

вполне оправдан поиск средств, дополнительное назначение которых могло бы способствовать дальнейшему улучшению клинического состояния пациентов и течения заболевания.

В пользу использования препарата Милдронат (мельдоний) как средства терапии коронарогенной ХСН имеется ряд патофизиологических предпосылок.

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической систолической дисфункцией ЛЖ, несмотря на нередко наблюдающуюся трансформацию клинических проявлений заболевания (частичное или полное «вытеснение» типичных ангинозных болей симптомами левожелудочковой недостаточности), в большинстве случаев продолжают регистрироваться эпизоды ишемии миокарда, которые часто носят бессимптомный характер и усугубляют нарушения сократимости ЛЖ [5].

2. Прямым следствием перманентной активации симпатoadреналовой системы, присущей ХСН, является активация захвата кардиомиоцитами свободных жирных кислот (ЖК) [6] с дальнейшей реализацией «сценария», характерного для миокарда, находящегося в состоянии ишемии: перегрузка митохондрий активированными формами ЖК, нарушение синтеза и транспорта АТФ с последствиями в виде оксидантного стресса, повреждения клеточных мембран с одновременной активацией анаэробного гликолиза и перегрузкой кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$  [7-9]. В отличие от классической модели острой ишемии, при ХСН вышеуказанные изменения не носят нарастающего характера и поэтому не достигают критического уровня, однако являются перманентными и вносят существенный вклад в хронический процесс

деградации сердечной мышцы [7]. В связи с этим важно напомнить о том, что риск смертельного исхода при ХСН тем более высок, чем ниже миокардиальное соотношение фосфокреатин/АТФ, рассматриваемое как наиболее чувствительный маркер адекватности его энергообеспечения [10].

3. Существенную роль в формировании систолической дисфункции ЛЖ у больных ИБС играет феномен гибернации, или «спящего», миокарда, заключающийся в хроническом «выключении» из полноценного акта сокращения значительного числа кардиомиоцитов, находящихся в зоне перманентно сниженного коронарного кровотока. С патофизиологических позиций гибернация миокарда представляет собой адаптивный феномен, направленный на сохранение жизнеспособности клеток в условиях выраженного хронического нарушения их энергетического метаболизма. Для гибернации миокарда характерно стойкое усиление анаэробного гликолиза, повышенный уровень образования свободных радикалов, активация процесса «программированной» гибели кардиомиоцитов (апоптоза) при сохранении способности отвечать на инотропную стимуляцию [11, 12]. «Включение» жизнеспособных гибернационных зон миокарда в акт сокращения за счет продолжительного приема средств, нормализующих их энергетический метаболизм, является обоснованным подходом к коррекции систолической дисфункции ЛЖ, обусловленной ИБС [13]. С другой стороны, поскольку гибернация миокарда рассматривается как состояние неполной адаптации к его гипоперфузии (характеризующееся постепенным развитием необратимых структурных изменений — апоптоза, некроза, фиброза [14]), оптимизация энергетического метаболизма гибернационных кардиомиоцитов представляется перспективной также и с позиций замедления прогрессирования ремоделирования ЛЖ, свойственного ХСН.

Исходя из вышеизложенного, присущий Милдронату механизм оптимизации энергообмена миокарда (рис. 1) выглядит привлекательно с точки зрения потенциального терапевтического влияния на структурно-функциональное состояние миокарда при ХСН, прежде всего обусловленной ИБС. Убедительное подтверждение этому получено в серии экспериментальных исследований с использованием различных моделей развития СН, результаты которых вкратце сводятся к следующему.

1. У крыс с СН, вызванной индуцированным (перевязкой либо лигированием крупной венечной артерии) обширным инфарктом миокарда, Милдронат в сопоставимой с каптоприлом степени ограничивает размер инфарктированной зоны и замедляет процесс развития дилатации ЛЖ [15-17].

2. В моделях постинфарктной СН Милдронат достоверно увеличивал продолжительность жизни животных [15, 18]. В одном из этих исследований увеличению средней продолжительности выживания крыс с 79 дней (контроль) до 103 дней на фоне приема препарата сопутствовало достоверно более высокое содержание макроэнергетических соединений в миокарде тех из них, которые получали Милдронат [15].

3. Показано, что активация аэробного углеводного пути энергообразования в декомпенсированном постинфарктном миокарде крыс сопровождается нормализацией внутриклеточного обмена  $Ca^{2+}$  [19], в частности улучшением работы важнейшего ионного насоса, регулирующего сердечный цикл —  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума [20].

4. У животных после инфаркта миокарда, индуцированного лигированием венечной артерии, Милдронат ограничивает постинфарктную гипертрофию миокарда, уменьшая при этом сопутствующее увеличение экспрессии натрийуретического пептида и рецепторов ангиотензина II 1 типа в миокарде [21].

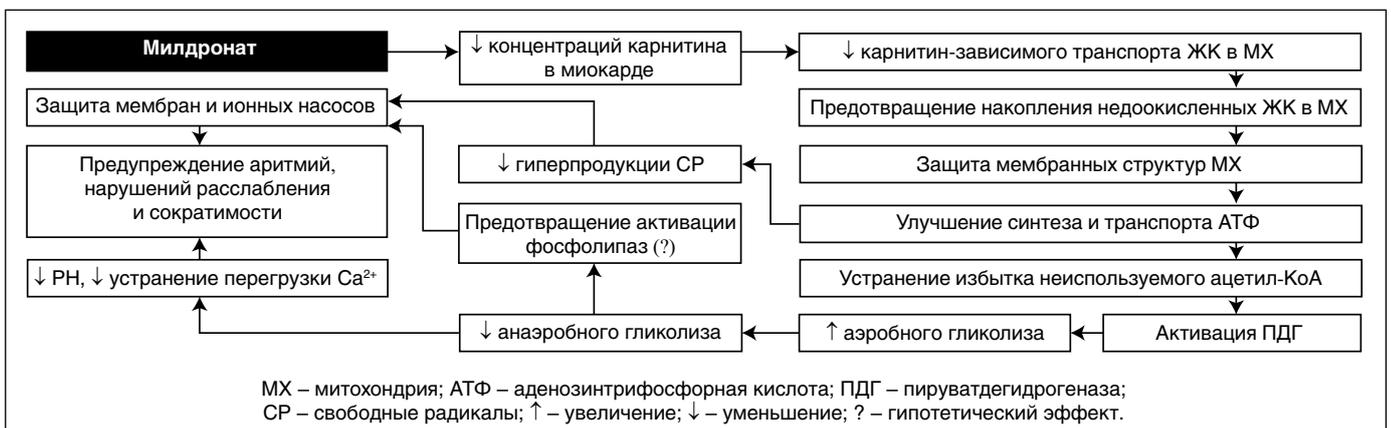


Рис. 1. Схема терапевтического действия препарата Милдронат на ишемизированный миокард [42]

5. В экспериментальных моделях гипертрофии ЛЖ Милдронат в сопоставимой с каптоприлом мере ограничивал процесс увеличения массы миокарда и давления наполнения ЛЖ [19, 22], а в модели гипертрофии правого желудочка способствовал сохранению в сопоставлении с контролем силы его сокращения и ограничивал гипертрофию [23].

Как и у пациентов со стенокардией, опыт клинической оценки эффективности препарата Милдронат при ХСН имеет более чем 20-летнюю историю. В 1993–1997 гг. было выполнено первое значительное по объему (120 пациентов) исследование, в котором применяли Милдронат при ХСН на фоне ИБС. В данное (2 центра) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с легкими симптомами СН (II функционального класса – ФК по NYHA) и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (в среднем – 44%), большинство из которых (80%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда. С помощью нагрузочного тестирования (ВЭМ), эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы сравнивали эффективность и безопасность 6-недельной терапии в пяти группах пациентов: трех основных, принимавших Милдронат в разных суточных дозах (0,5; 1,0 и 1,5 г), группе дигоксина и группе плацебо. Результаты показали, что прием препарата Милдронат в вышеуказанных дозах ассоциировался с переходом в I ФК у 63–78% пациентов, а в дозах 1,0 и 1,5 г в сутки – с достоверным повышением, в отличие от приема дигоксина, продолжительности ВЭМ-теста. Повышение ФВ ЛЖ отсутствовало на фоне приема плацебо, а на фоне лечения всеми тремя дозами было сопоставимым с таковым на фоне приема дигоксина. При этом в группе пациентов, принимавших Милдронат в суточной дозе 1 г, отмечено достоверное снижение суммарного числа желудочковых эктопических сокращений за сутки. Переносимость терапии была высокой, принимая во внимание отсутствие достоверных различий в частоте развития побочных явлений в течение периода наблюдения между пациентами, принимавшими Милдронат, и пациентами из группы плацебо [24].

В конце 1990 г. А.В. Недошивин и соавт. изучали влияние препарата Милдронат в дозе 1,0 г в сутки, присоединявшегося к базисному лечению (представленному преимущественно диуретиками и вазодилататорами), на показатели эхокардиографии и переносимость физической нагрузки у пациентов с коронарогенной ХСН II–III ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <45%). В отличие

от пациентов группы сравнения, после 30 дней терапии наблюдались достоверное увеличение ФВ, уменьшение объемов ЛЖ, возрастание толерантности к нагрузке [25]. Поскольку способность выполнять физические нагрузки пациентами с ХСН является ключевой детерминантой качества их жизни [26], с данными представленной выше работы хорошо согласуются результаты другого исследования тех же авторов, показавших, что у пациентов с симптомной (II–III ФК по NYHA) систолической ХСН Милдронат, применяемый в той же дозе – 1 г в сутки, ассоциируется с достоверным улучшением 6 из 8 балльных показателей качества жизни, оценивавшихся по стандартному опроснику SF-36. Интересно, что улучшение коснулось в том числе и показателя МН (Mental Health), отражающего состояние психического здоровья, учитывающего как наличие тревоги и/или депрессии, так и эмоциональный статус [27].

В начале 2000-х гг. в Латвии и Литве было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в трех параллельных группах, целью которого была оценка эффективности и безопасности препарата Милдронат в сочетании с двумя дозами лизиноприла (5 и 20 мг) в сравнении с лизиноприлом в дозе 20 мг у пациентов с ХСН на фоне ИБС и эхокардиографически верифицированной дисфункцией ЛЖ. После трехмесячного приема пациентами соответствующих трех групп вышеуказанных препаратов было обнаружено статистически значимое преимущество обоих видов сочетанного лечения препаратом Милдронат и лизиноприлом над монотерапией лизиноприлом в отношении влияния на ФВ ЛЖ, переносимость нагрузки, клиническую симптоматику и качество жизни пациентов. Примечательно, что вышеозначенное преимущество комбинированного лечения проявлялось не только при сравнении эффекта комбинации Милдронат 1000 мг в сутки + лизиноприл 20 мг в сутки с эффектом фиксированной дозы лизиноприла 20 мг в сутки, но и при сопоставлении эффектов монотерапии лизиноприлом 20 мг с таковыми при назначении комбинации Милдронат 1000 мг в сутки + лизиноприл 5 мг в сутки. Таким образом, именно добавление препарата Милдронат в изучаемую комбинацию, а не величина дозы входящего в нее лизиноприла, обеспечило ее преимущество перед монотерапией ИАПФ [28, 29].

С позиций ныне действующего стандарта фармакотерапии систолической ХСН результаты приведенных выше исследований имеют определенное

ограничение, заключающееся в отсутствии ключевого ее компонента — бета-блокатора — в базисной схеме лечения. По этой причине они не в полной мере приложимы к условиям современной клинической практики. Однако проведенные в последующие годы исследования препарата Милдронат у пациентов с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ, уже получавших современное стандартное лечение, позволили констатировать сохранение его ранее продемонстрированных благоприятных клинико-гемодинамических эффектов также и на фоне более совершенной, практикуемой в настоящее время базисной терапии таких пациентов.

Так, в исследовании И.В. Сергиенко и соавт. (2007), охватившем 60 постинфарктных пациентов с ФВ ЛЖ <40% и получавших базисную терапию бета-блокаторами, ИАПФ, спиронолактоном, аспирином и статинами, проводилась оценка внутрисердечной гемодинамики с помощью четырехмерной равновесной радионуклидной вентрикулографии с технецием-99m пирофосфатом до и после 6-недельного приема препарата Милдронат в дозе 1000 мг в сутки; пациенты группы сравнения в течение того же периода получали только базисное лечение. В отличие от пациентов последней группы, в конце срока наблюдения в группе, получавшей Милдронат, отмечали существенное (с 37,9 до 46,0%) достоверное ( $p=0,01$ ) возрастание ФВ ЛЖ и пиковой скорости изгнания из него крови. Одновременно в группе приема препарата Милдронат имело место достоверное уменьшение пиковой скорости наполнения ЛЖ, свидетельствующее об улучшении не только его систолической функции, но и активного диастолического расслабления [30].

В работе М.Е. Стаценко и соавт. (2005), обследовавших 96 постинфарктных пациентов с клиническими признаками ХСН, Милдронат добавляли к современной базисной терапии (бета-блокаторы, ИАПФ, аспирин, статины, диуретики и нитраты — согласно показаниям). Последующий 12-недельный прием препарата сопровождался, в отличие от пациентов группы сравнения, достоверным снижением ФК по NYHA, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, пороговой мощности ВЭМ-нагрузки, уменьшением размера левого предсердия, чему сопутствовала более выраженная благоприятная динамика качества жизни по данным этого заполнения Миннесотского опросника [31]. Интересным результатом исследования явилось резкое сокращение числа пациентов с микроальбуминурией к концу 6 нед наблюдения в группе пациентов, получавших Милдронат, — с 92

до 40%, что требует отдельного обсуждения. В позднее опубликованном исследовании (2006) те же авторы изучили клинико-фармакодинамические эффекты препарата Милдронат, в той же дозе (1,0 г в сутки) присоединяемого к аналогичной по структуре стандартной терапии (см. выше), у 30 пациентов с постинфарктной СН и сопутствующим сахарным диабетом; группу сравнения составили 30 сопоставимых по основным клинико-гемодинамическим параметрам пациентов. Длительный, в течение 16 нед, прием препарата Милдронат ассоциировался с уменьшением ФК по NYHA, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, возрастанием ФВ ЛЖ, что сопровождалось тенденцией к снижению уровня гликозилированного Hb (с 7,4 до 6,5%;  $p<0,1$ ) в отличие от пациентов группы сравнения (6,9 против 7,1%;  $p>0,1$ ). В группе пациентов, получавших Милдронат, также выявили более выраженный антиальбуминурический эффект (снижение микроальбуминурии на 24% против 9% у пациентов группы сравнения), а также достоверное — на 20% — возрастание скорости клубочковой фильтрации при отсутствии изменений данного показателя в группе контроля [32].

Наиболее обширная доказательная база относительно влияния препарата Милдронат на морфофункциональное состояние сердца пациентов с ХСН в условиях современных стандартов ее фармакотерапии получена в исследовании В.А. Визира и А.Е. Березина (2012). Авторы включили в исследование 120 пациентов с ИБС и ХСН с существенно сниженной ФВ ЛЖ (в среднем — 30%), разделив их на две равночисленные группы: одна получала Милдронат в дозе 1000 мг в сутки и стандартную терапию (во всех случаях — бета-блокатор и ИАПФ), вторая — только аналогичную стандартную терапию. Срок наблюдения пациентов составил 3 мес. Прием препарата Милдронат, в отличие от приема лишь стандартной фармакотерапии, ассоциировался с достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, чему сопутствовало уменьшение его функциональных объемов, а также улучшение параметров, отражающих локальную сократимость ЛЖ в его различных зонах. Авторы пришли к выводу, что Милдронат, назначенный в дополнение к современной стандартной фармакотерапии, оказывает благоприятное влияние на тотальную и локальную функцию ЛЖ и ограничивает процессы его ремоделирования [33].

Наряду с улучшением систолической функции ЛЖ, в повышении толерантности к нагрузкам и улучшении качества жизни больных ХСН на фоне лечения

препаратом Милдронат важная роль может принадлежать улучшению энергетического метаболизма скелетных мышц, выраженные нарушения которого свойственны данной категории пациентов. Установлено, что при ХСН вследствие гипоперфузии и, соответственно, гипоксии периферических мышц в скелетно-мышечных миоцитах наблюдаются серьезные патологические сдвиги: энергодефицит, угнетение энзимов, участвовавших в окислении глюкозы с одновременной активацией анаэробного гликолиза; оксидантный стресс и апоптоз — механизм, лежащий в основе мышечной кахексии (саркопении) [34–36]. Результатом хронического дисметаболизма скелетных мышц при ХСН является снижение их силы и выносливости, выраженность которого коррелирует со смертностью пациентов при их длительном наблюдении [37, 38]. Двойной механизм терапевтического действия препарата Милдронат в полной мере отвечает задачам преодоления вышеуказанных нарушений, поскольку, с одной стороны, улучшает у таких пациентов эндотелий-зависимый компонент регуляции периферического кровотока (рис. 2) [39, 40], а с другой — способен повышать работоспособность мышц нижних конечностей, находящихся в условиях гипоксии [41].

Представленные данные свидетельствуют о том, что Милдронат может рассматриваться как перспективное средство в лечении ХСН, дополнение которым стандартной схемы ее фармакотерапии позволяет рассчитывать на улучшение функции ЛЖ, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов.

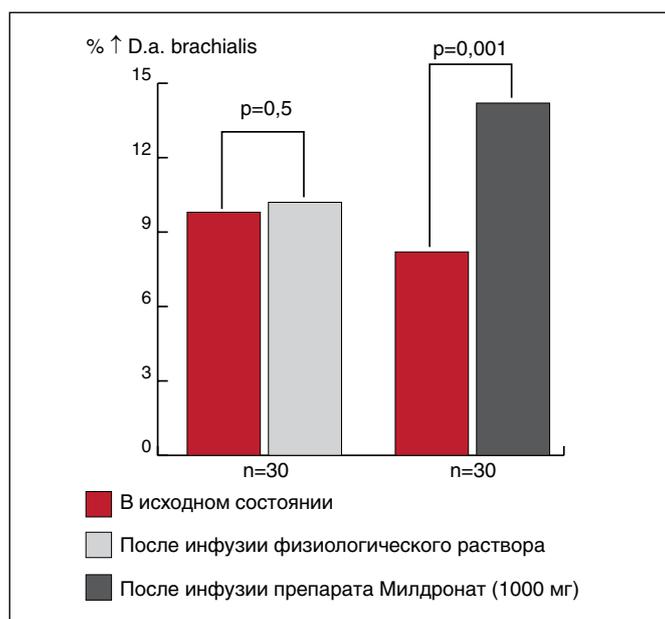


Рис. 2. Эндотелий-зависимый вазодилаторный эффект у пациентов с ХСН после инфузии препарата Милдронат и после инфузии плацебо [42]

## Литература

1. Velagaleti R., Vasan R.S. Epidemiology of heart failure. In.: Heart Failure. Ed.: Mann D.L. Second edition, Elsevier, 2011; 346–354.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ. Heart J.* 2016; doi: 10.1093/eurheart/ehw128.
3. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*, 2009; 119: 3070–3077.
4. Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure date. *Europ. J. Heart Failure*, 2014; 16: 846–853.
5. Flaherty J.D., Bonow R.O., Georghiade M. Heart failure as a consequence of ischemic heart disease. In.: Heart Failure. Ed. Mann D.L. Second edition, 2011; 346–354.
6. Opie L.H. The metabolic vicious cycle in heart failure. *Lancet*, 2004; 364: 1733–1734.
7. Stanley W.C. Myocardial energy metabolism in heart failure: unanswered questions and therapeutic opportunities. *Heart a Metab.* 2001; 14: 4–8.
8. Fragasso G., Spadolore R., Baratto F., et al. New therapeutic strategies in heart failure: targeting free fatty oxidation. *New. Arm. Med. J.* 2008; 2 (3): 8–19.
9. Neubauer S.N. The failing heart — an engine out of fuel. *New. Engl. Med. J.* 2007; 356: 1140–1151.
10. Neubauer S., Horn M., Craner M., et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997; 96: 2190–2196.
11. Wijins W., Vatner S.F., Camici P.G. Hibernating myocardium. *New Engl. Med. J.* 1998; 339: 173–181.
12. StLouis J.D., Hughes G.C., Kypson A.P., et al. An experimental model of chronic myocardial hibernation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1351–1357.
13. Cleland J.G.F., Penell D.J., Ray S.G., et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 1421.
14. Schwartz E.R., Schaper J., von Dahl J., et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernated human myocardium. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1577–1585.
15. Hayashi G., Kirimoto T., Asaka N., et al. Beneficial effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 395: 217–224.
16. Hayashi K. Action of MET-88 on a level of serum neurohormonal factors in the rat cardiac infarcted left ventricular failure model. *Experimental report 7A009*, 1997.
17. Hayashi K. Action of MET-88 on cardiac muscle remodeling of cardiac infarcted rats. *Experimental report 3A040*, 1994.
18. Kirimoto F. The survival rate test by using rat myocardial infarction model (preliminary study). *Experimental report 7B107*, 1998.
19. Kirimoto T., Asaka N., Hayashi G., et al. MET-88 — SRCa<sup>2+</sup> uptake stimulator for treating chronic heart failure. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 1999; 17 (1): 75–86.
20. Hayashi G. Action of MET-88 on cardiac muscle SR functions in the rat cardiac infarctions left cardiac failure model. *Experimental report 5A062*, 1996.
21. Asaka N. MET-88 action on genetic alteration of rat myocardial infarction models. *Experimental report 7B107*, 1998.
22. Nakano M., Kirimoto T., Asaka N., et al. Beneficial effect of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999; 13: 521–526.
23. Kirimoto T. Effects on the model of tricuspid insufficiency + pulmonary stenosis of right ventricular failure of MET-88. *Experimental report 3A018*, 1994.
24. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2000. — № 6. — С. 69–74.
25. Недошвин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.В. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Клиническая медицина*. — 1999. — № 3. — С. 41–43.
26. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Луцак Е.А. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности // *Укр. кардиол. журнал*. — 2001. — Приложение 1. — С. 227–232.
27. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.В. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // *Терапевт. архив*. — 1999. — № 8. — С. 10–12.
28. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования // *Укр. кардиол. журнал*. — 2005. — № 6. — С. 91–96.
29. Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. Милдронат в кардиологии. — Рига, 2013. — 74 с.
30. Сергиенко И.В., Бугрий И.В., Балахонова Т.В. и др. Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2007. — № 4. — С. 25–31.

31. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А. и др. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде // Росс. кардиол. журнал. – 2005. – № 6 (56). – С. 62-66.
32. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в раннем постинфарктном периоде // Биомедицина. – 2006. – № 3. – С. 67-69.
33. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4 (24). – С. 49-54.
34. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G., et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. Eur. Heart J. 1999; 20: 1191-1200.
35. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Пинегин А.Н. и др. Структурно-функциональное состояние поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов // Журнал сердеч. недостат. – 2003. – № 4. – С. 94-98.
36. Березин А.Е. Метаболическая миопатия. Фактор прогрессирования сердечной недостаточности? // Укр. кардиол. журнал. – 2005. – № 6. – С. 129-134.
37. Hulsmann M., Quittan M., Berger R., et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. Eur. J. Heart Failure, 2004; 6: 101-107.
38. Besaga E. Knee flexors muscle strength in is the predictor of long-term survival in heart failure. Eur. Heart J. 2011; 32 (Abstr. Suppl.): 611.
39. Dzerve V., Matisono D., Kukulis I., et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1<sup>st</sup> report). Seminars in Cardiol. 2005; 11 (2); 56-64.
40. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рациональная терапия в кардиологии. – 2008. – № 4 (2). – С. 38-40.
41. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Росс. кардиол. журнал. – 2011. – № 1. – С. 49-55.
42. Воронков Л.Г. Милдронат: механизмы терапевтического действия и опыт клинического применения. – К., 2016. – С. 12.

Подготовила **Наталья Очеретяная** ■

# Транстиретиновый амилоидоз: современное состояние проблемы

**И.А. Дюдина**

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

*Если болезнь не определена,  
невозможно и лечить ее.*

**Мухаммед Аззахири Ас-Самарканди**

**А**милоидоз — группа наследственных или приобретенных заболеваний, связанных с внеклеточным отложением фибрилл нерастворимых белков, вызывающих тканевые структурные нарушения и органые дисфункции, в том числе сердца (С. Rapezzi et al., 2010).

Первые сообщения об обнаружении в тканях отложений амилоида, напоминавших крахмальные зерна при их окраске йодом, появились еще в середине XIX века (R. Virchow, 1857). Изучение этой патологии продолжается, однако до настоящего времени сведения о ее распространенности весьма скудны ввиду значительного количества недиагностированных случаев заболевания. По немногочисленным данным, всего в мире зафиксировано около 8 млн больных амилоидозом, что составляет 1% в популяции. Чаще заболевание встречается среди лиц мужского пола (Д.Е. Кузьмичев и соавт., 2016).

Морфологическая структура амилоида — гликопротеид, представляющий собой сочетание фибриллярных и глобулярных белков, объединенных полисахаридами. Известно более 30 специфических белков, способных формировать фибриллы амилоида, из которых пять способны приводить к амилоидозу сердца: легкие цепи иммуноглобулинов (AL), тяжелые цепи иммуноглобулинов (AH), транстиретин, сывороточный амилоид А (AA) и аполипопротеин AI (С. Rapezzi, 2010; К. Shah et al., 2016). Среди этих белков в последнее время особое внимание исследователей привлекает изучение транстиретина, а также одноименного амилоидоза, развивающегося при накоплении данного белка.

Подобный интерес можно объяснить тем, что при проведении аутопсии пожилых лиц у 25% из них обнаруживаются отложения амилоида, значительная часть которых транстиретинового происхождения

(S.F. Mohammed et al., 2014; F.L. Ruberg et al., 2012); по другим данным, подобные накопления составляют до 36% случаев аутопсий лиц старше 80 лет (G.G. Cornwell et al., 1983). В настоящее время считается, что наиболее распространенным амилоидозом сердца является именно транстиретиновый, поскольку у 32% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) старше 75 лет был обнаружен транстиретиновый амилоид при аутопсии, однако точных данных о распространенности АТТТ в популяции нет. Среди всех случаев АТТТ в США АТТТwt составил 48%, а 23% — АТТТm, вызванный мутацией Val122Ii. В то же время за пределами США на долю АТТТwt пришлось всего 5% случаев, а 76% — на АТТТm с мутацией Val30Me (D.L. Brunjes et al., 2016; T. Coelho et al., 2013; M.S. Maurer et al., 2016).

Среди других органов, подверженных накоплению транстиретина, следует отметить печень, селезенку, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, органы внутренней секреции, язык (R.H. Falk, 2011). В то же время для клинициста важен еще один аспект этой проблемы: замечена связь между развитием хронической СН (ХСН) с сохраненной ФВ и наличием транстиретинового амилоидоза (F.L. Ruberg et al., 2012; J.H. Pinney et al., 2013).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2003), основанной на специфичности основного белка амилоида, нозология кодируется как АТТТ (А — амилоидоз, ТТТ — транстиретин). В классификации последовательно указывается тип амилоидоза, белок-предшественник и клиническая форма болезни (P. Westermark et al., 2005). В настоящее время выделяется два подтипа транстиретинового амилоидоза: наследственный (мутантный, АТТТm) и немутантный «дикий» (АТТТwt), ранее называвшийся сенильным кардиальным амилоидозом. Считается, что оба типа АТТТ способны приводить к развитию рестриктивной кардиомиопатии (D.L. Brunjes et al., 2016). Накапливаясь в органах,

транстиретиновый амилоид вытесняет их здоровые ткани, становясь со временем причиной значительных патологических изменений и гипертрофии, ведущих к нарушению функционирования целых систем организма (С. Rapezzi et al., 2010).

Функция тетрамерного сывороточного белка транстиретина, синтезируемого в печени, состоит в транспортировке тироксина и ретинола. В плазме крови транстиретин циркулирует в концентрации 20–40 мг/дл (L. Obici et al., 2005) и состоит из 127 аминокислотных субъединиц (R.H. Falk, 2011).

**Этиология и патогенез** транстиретинового амилоидоза до конца не изучены. Считается, что ATTRwt возникает у лиц пожилого возраста вследствие развития структурной нестабильности транстиретина, что приводит к образованию неправильно свернутых промежуточных его форм (мономерных субъединиц). В результате происходит их агрегация и отложение в виде амилоида (B. Ng et al., 2005; С.М. Chung et al., 2001). Причиной же ATTRm, носящего наследственный характер, является мутация генов, кодирующих белки, и передается он по аутосомно-доминантному типу, при котором вероятность наследования заболевания у потомка составляет 50% (Л.И. Дворецкий и соавт., 2015). Считается, что мутантные белки нестабильны и преобразуются в фибриллярные структуры. При возникновении мутации гена TTR, ответственного за синтез транстиретина, и нарушении его структуры развивается наследственный семейный амилоидоз (Л.В. Козловская, 1998; А.Э. Макаревич и соавт., 2006; T. Damy et al., 2013).

Ген TTR, кодирующий структуру транстиретина, состоит из 4 экзонов и располагается на длинном плече 18-й хромосомы в позиции 12.1 (18q12.1). В общей сложности описано около 100 мутаций генов, которые связывают с развитием наследственного транстиретинового амилоидоза (K. Shah et al., 2016; T. Damy et al., 2013); около половины из них ассоциируются с поражением сердца при ATTRm (С. Rapezzi et al., 2012). Все мутации являются результатом замены одного нуклеотида в структуре гена транстиретина, кроме мутации Val22 (J. Vuxbaum et al., 2010; M.S. Maurer et al., 2016). В случае последней отмечается делеция всего кодона. К самым частым видам полиморфизма гена транстиретина, которые приводят к развитию амилоидоза, относятся вышеуказанная замена валина на изолейцин в 122-м положении полипептидной цепи транстиретина, а также замена метионина на валин в 30-м положении (R.C. Givens et al., 2013). Следует упомянуть

и о мутации V142I, встречающейся у 3,4% афроамериканцев, а в Европе распространена так называемая португальская мутация – V50M (D.R. Jacobson, 1997; T. Damy et al., 2013). Если мутации в гене TTR не обнаруживаются, то диагноз наследственного транстиретинового амилоидоза исключается и предполагается наличие его «дикого» типа.

Амилоидоз может быть системным или локальным (страдает один орган или система); соответственно, и **клиническая картина** системного амилоидоза довольно разнообразна за счет поражения различных органов и/или систем. Патогномоничных симптомов у транстиретинового амилоидоза не выявлено. Среди клинических форм ATTR выделяют семейную амилоидную кардиопатию, семейную амилоидную полинейропатию и старческий амилоидоз у лиц пожилого возраста – старше 60–70 лет (Д.Е. Кузьмичев и соавт., 2016).

При системном амилоидозе возможно развитие сенсорной и моторной невропатии, начинающейся с поражения нижних конечностей, кардиомиопатии, сопровождающейся нарушениями ритма сердца (в том числе угрожающими жизни), синкопальных состояний, в ряде случаев отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и почек. У части пациентов развивается вегетативная невропатия, симптомами которой выступают диарея и ортостатическая гипотензия (L. Obici et al., 2005). Признаки заболевания у больных присоединяются последовательно по мере прогрессирования патологии, приводящей к возможному развитию картины полиорганной недостаточности.

Амилоид может накапливаться во всех структурах сердца – клапанах, сосудах, миокарде и перикарде, предсердиях, желудочках, проводящей системе, вызывая соответствующую симптоматику (Е.Г. Несукай и соавт., 2016). Так, при отложении амилоида в коронарных сосудах отмечаются симптомы стенокардии. Среди поражений сердечно-сосудистой системы также следует отметить рестриктивную кардиомиопатию, кардиомегалию: накапливаясь в мышце сердца как одном из органов-мишеней, амилоид приводит к утолщению и уплотнению миокарда с выраженной диастолической дисфункцией, уменьшая его податливость и приводя к развитию рестриктивной кардиомиопатии – одной из характерных особенностей амилоидоза (A. Castano et al., 2015). Это явление может быть самостоятельным признаком заболевания либо обнаруживаться при обследовании пациента с некардиальным амилоидозом (R.H. Falk, S.W. Dubrey, 2010).

При дальнейшем течении заболевания развивается СН, которой свойственно быстрое прогрессирование и рефрактерность к терапии (K.B. Shah et al., 2006).

Транстретиновый амилоидоз отличается прогрессирующим течением, а **прогноз** зависит от степени поражения органов, распространенности патологического процесса, сроков диагностики заболевания и его формы. Согласно данным ряда исследователей средняя продолжительность жизни больных при развитии кардиального транстретинового амилоидоза составляет 36 мес (C.C. Quarta et al., 2014; R.C. Givens et al., 2013). В то же время в ходе исследования, проводившегося В. Ng и соавт. (2005), пациенты с ATTRwt в среднем имели лучшую выживаемость в сравнении с группой больных AL-амилоидозом (75 против 11 мес).

По данным исследования, проводившегося среди пациентов с амилоидозом сердца в двух университетских центрах Франции (T. Damy et al., 2016), NT-proBNP определен как маркер прогноза для больных с транстретиновым амилоидозом обоих типов (ATTRm и ATTRwt). В то же время для AL-типа независимыми предикторами смерти дополнительно к NT-proBNP были возраст и сердечный выброс.

С плохим прогнозом также ассоциируется развитие аортального стеноза у лиц пожилого возраста с транстретиновым амилоидозом сердца «дикого» типа (T.A. Treibel et al., 2016). Распространенность его составила 6% среди пациентов старше 65 лет, подвергшихся протезированию аортального клапана.

При **диагностическом** обследовании пациента с амилоидозом проводят клинический осмотр, рутинные лабораторные тесты, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования, биопсию тканей. Для выявления мутаций используют метод прямой ДНК-диагностики – секвенирование гена. Также в ряде случаев назначается иммуногистохимическое исследование.

При осмотре у больных с системным амилоидозом обращает на себя внимание увеличение внутренних органов и лимфатических узлов, признаки нарушения их функционирования, в том числе классические симптомы ХСН. При аускультации может выслушиваться систолический шум из-за отложения амилоида на клапанах (А.Э. Макаревич и соавт., 2006). Одним из ранних признаков ATTRwt, по мнению M. Nakagawa и соавт. (2016), является развитие карпального туннельного синдрома. В то же время для наследственного типа ATTR в основном характерны признаки развития кардиомиопатии и поражения периферических нервов (C. Rapezzi et al., 2012).

На ЭКГ пациентов с амилоидозом сердца определяется снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, инфарктоподобный тип ЭКГ (в том числе углубление зубца Q, снижение амплитуды зубца R), нарушения ритма и проводимости (F.L. Ruberg et al., 2012; I.S. Syed et al., 2010).

При проведении рентгенографии гипертрофированное сердце часто напоминает «перчатку боксера» (А.Э. Макаревич и соавт., 2006) за счет значительного увеличения предсердий на фоне сохраненных размеров полостей желудочков. На ЭхоКГ выявляются следующие признаки амилоидной кардиомиопатии: дилатация предсердий, значительное увеличение массы миокарда, симметричное утолщение стенок желудочков (при отсутствии артериальной гипертонии), утолщение клапанов, сопровождающееся регургитацией крови, выпот в полости перикарда, а также признаки диастолической дисфункции миокарда, чаще рестриктивного типа – соотношение пиков скоростей трансмитрального кровотока (E/A) >2, повышение конечного диастолического давления, снижение ФВ на поздних сроках заболевания. При сравнении пациентов с ATTR («дикого» и наследственного типов) и AL-типом отмечено, что толщина межжелудочковой перегородки больше при транстретин-зависимом типе (T. Damy et al., 2016).

S. Yamamura и соавт. (2016) отметили связь между наличием «дикого» типа транстретинового амилоидоза и гипертрофии левого желудочка у больных пожилого возраста. В анализ были включены 133 пациента старше 50 лет с толщиной стенок левого желудочка >12 мм. В ходе дальнейшего исследования авторы пришли к выводу, что нарушение функции предсердий совместно с развитием диастолической дисфункции также свидетельствует о развитии амилоидоза сердца. Оценку функции предсердий и выявление сниженной скорости позднего наполнения исследователи проводили при помощи импульсно-волновой доплерографии. A.M. Rocha и соавт. (2017) отмечают, что продольная деформация левого желудочка, обнаруженная с помощью спекл-трекинг-ЭхоКГ, способствует диагностированию дисфункции левого желудочка на ранних стадиях семейного амилоидоза, вызванного мутацией Val30Met гена транстретина.

При гистологическом исследовании образцов тканей, окрашенных Конго красным, определяются характерные для структуры амилоида фибриллы, обладающие двойным лучепреломлением в поляризованном зеленом свете (L. Obici et al., 2005).

Дополнительными методами визуализации амилоидоза являются магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой возможно выявление включений амилоида в миокарде, и радиоизотопная диагностика – повышенное накопление изотопа в сердечной мышце (G. Paladini et al., 2001). Так, E. Gonzalez-Lopez и соавт. (2015) рекомендуют с целью диагностики АТТRwt проводить сцинтиграфию с радиофармпрепаратом  $^{99m}\text{Tc}$ , обладающую высокой чувствительностью и специфичностью к этой патологии. На рисунке 1 показана связь между гистологическим исследованием тканей больных и сцинтиграфией.

Исследователи отмечают зависимость между наличием АТТRwt с развитием у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) ХСН с сохраненной ФВ. В ходе работы у 13% больных с ХСН и сохраненной ФВ обнаружено АТТRwt. В то же время D.L. Brunjes и соавт. (2016) предлагают для подтверждения диагноза АТТRwt к сцинтиграфии с технецием добавлять и исследование моноклональных белков.

Подтверждают эту версию и ученые из Колумбийского университета (США), считающие АТТRwt **значительной и потенциально модифицируемой причиной ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка** (A. Castano et al.,

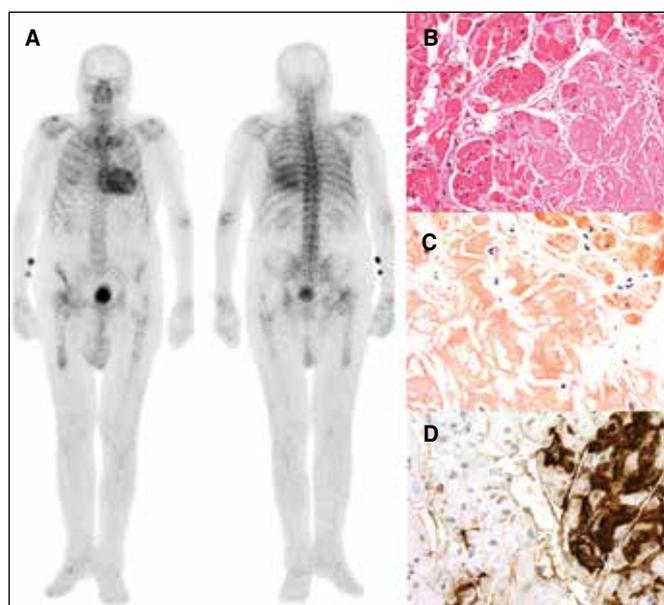
2015). Согласно их данным у 32% пациентов  $\geq 75$  лет с диагностированной ХСН были выявлены отложения транстретинового амилоида при аутопсии (рис. 2А, рис. 2В).

В то же время T. Damy и соавт. (2016) сообщили о наличии у 5% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией транстретин-зависимой семейной амилоидной кардиомиопатии. Авторы считают оправданным проводить скрининг мутантных генов транстретина у лиц пожилого возраста (особенно африканского происхождения) с увеличением толщины стенок левого желудочка и сопутствующими признаками нейропатии, карпального туннельного синдрома, снижением вольтажа зубцов ЭКГ и поздним накоплением гадолиния при проведении МРТ. Все вышеуказанные признаки независимо ассоциировались в ходе этого национального многоцентрового исследования с семейным транстретиновым амилоидозом. Диагноз подтверждали при помощи сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ , МРТ либо экстракардиальной/эндомиокардиальной биопсии и генетического исследования.

Лечение пациентов с амилоидозом сердца является довольно сложной задачей. Терапия направлена на снижение уровня сывороточных предшественников мутантных белков, поскольку замечено, что при этом происходит резорбция амилоида и восстановление функции пораженного органа (G. Merlini et al., 2003). Как известно, применяется химиотерапия, введение стволовых клеток, пересадка печени (рис. 2С). Исследуются вещества, обладающие транстретин-стабилизирующими свойствами, например дифлунизал – нестероидный противовоспалительный препарат. Тафамид показал свою эффективность при лечении транстриенового амилоидоза, блокируя каскад образования амилоидных фибрилл. Продолжается активный поиск специфических средств лечения АТТR, изучаются новые препараты, способные контролировать экспрессию генов (ISIS TTRRx, ALN-TTRSC).

При развитии ХСН лечение состоит в купировании ее симптомов согласно современным рекомендациям. Одним из методов лечения кардиального амилоидоза в настоящее время считается трансплантация сердца (K.B. Shah et al., 2006; M.V. Cruz et al., 2015), после которой, однако, возможно повторное накопление амилоида.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что проблема изучения транстретинового амилоидоза является актуальной для современной кардиологии ввиду сложности диагностики, ограниченных



**Рис. 1. Гистологическая корреляция позитивного результата сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD: А – позитивный результат сканирования, показывающий бивентрикулярное и выраженное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата в передней и задней проекциях; В – гистологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов от того же пациента, показывающее отложение амилоида при окрашивании гематоксилин-эозином ( $\times 200$ ); С – окрашивание Конго красным ( $\times 400$ ); D – иммуногистохимическое исследование, при котором выявлен транстретин ( $\times 400$ ) (E. Gonzalez-Lopez и соавт., 2015)**

# 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 С03D А01. **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 гіпeraldостеронізм; 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<sup>2</sup> 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 гіпeraldостеронізму. 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 зі змінами від 19.07.2016.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.py@sandoz.com, www.sandoz.ua

**SANDOZ** A Novartis  
Division

3-09-СПИ-РЕЦ-0916. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

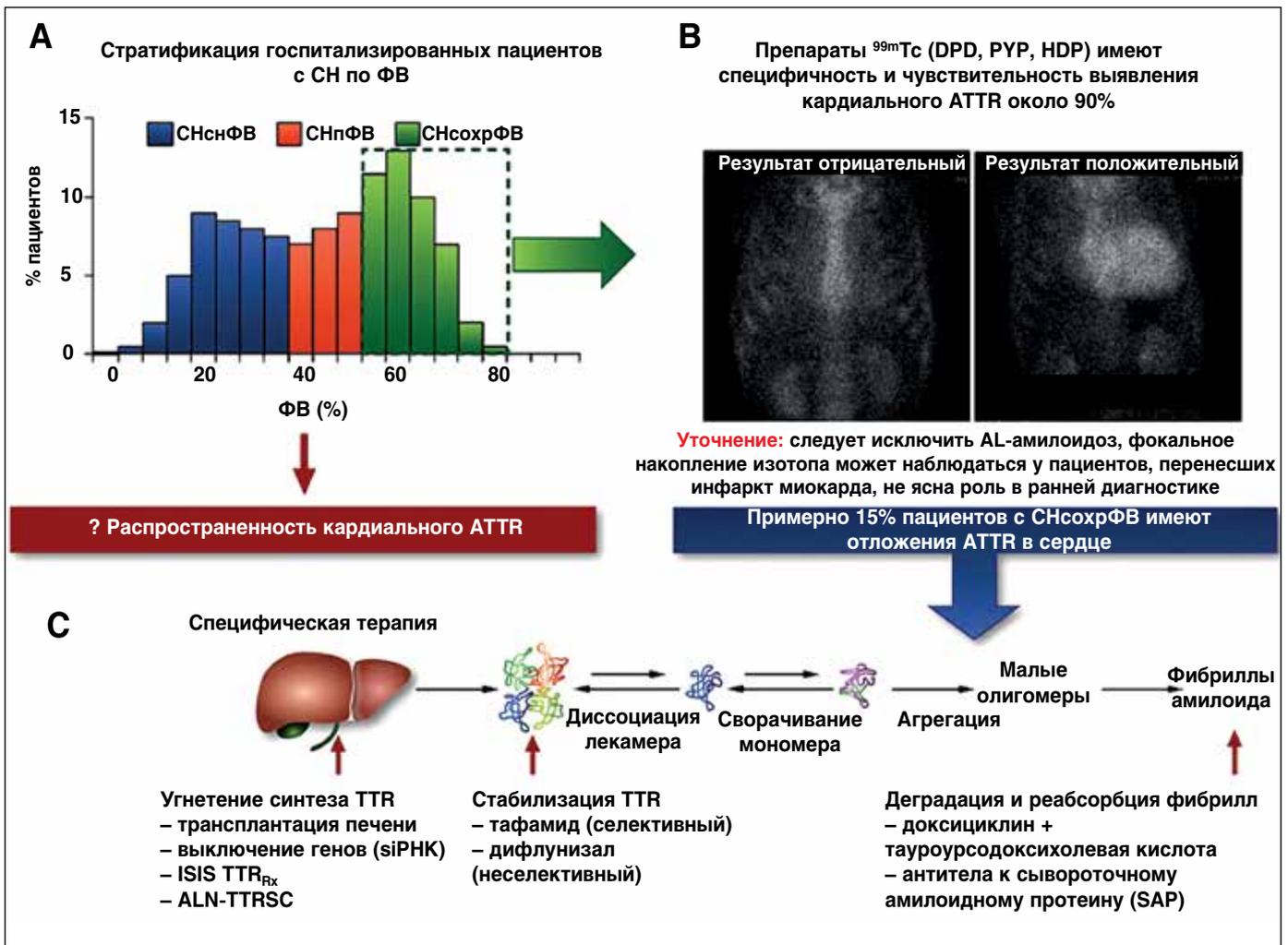


Рис. 2. Парадигма скрининга и лечения выявленного транстриетинового амилоидоза как потенциально модифицируемой причины СН с сохраненной ФВ. Диагноз ATTR у пациентов, госпитализированных с СН с сохраненной ФВ (А), может быть подтвержден скintiграфией с препаратами технеция  $^{99m}$  (В), после чего им может быть назначена специфическая терапия (С) (А. Castano и соавт., 2015)

Примечания:

СНснФВ – СН со сниженной ФВ;

СНпФВ – СН с промежуточными значениями ФВ;

СНсохрФВ – СН с сохраненной ФВ.

возможностей терапии, особенностей течения и тяжести исхода заболевания у пациентов – развития ХСН, внезапной смерти, полиорганной недостаточности. В частности, отложение фибрилл амилоида в миокарде приводит к развитию диастолической дисфункции, а затем к рестриктивной кардиомиопатии с исходом в ХСН. Следует подчеркнуть, что наиболее значительной и в то же время поддающейся модификации причиной ХСН с сохраненной ФВ считается именно транстриетиновый амилоидоз.

В настоящее время продолжается изучение особенностей патогенеза данного заболевания, разрабатываются более точные методы его ранней диагностики и лечения, поиски путей коррекции прогноза и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, практикующим врачам при выявлении кардиомагнии, сопровождающейся резистентной к лечению ХСН (в том числе с сохраненной ФВ), следует проводить дифференциальную диагностику с транстриетиновым амилоидозом сердца. С этой целью можно рекомендовать применение как рутинных методов (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки), так и более специфичных – МРТ, скintiграфии, гистологического исследования и ДНК-диагностики.

Своевременное выявление транстриетинового амилоидоза и выбор оптимальной тактики его терапии позволяет отдалить неблагоприятные для пациента исходы заболевания. С профилактической целью необходимо активно выявлять носителей мутантных генов – своевременно проводить генетическое тестирование родственников больных. ■

# Генная терапия сердечной недостаточности: отдаленная перспектива

Jean-Sebastien Hulot<sup>1, 2</sup>, Kiyotake Ishikawa<sup>1</sup>, Roger J. Hajjar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Школа медицины Икана, медицинский центр Маунт-Синай, г. Нью-Йорк, США

<sup>2</sup> Институт кардиометаболизма и питания (ICAN), госпиталь Питье-Сальпетриер, г. Париж, Франция

С появлением инновационного метода генной терапии открывается перспектива воздействия на тонкие молекулярные механизмы патогенеза сердечной недостаточности (СН), недоступные для медикаментозного лечения. Достижения в области векторных технологий сделали возможным безопасный и эффективный перенос генетического материала в миокард. Параллельно с совершенствованием способов доставки эти достижения приблизили клиническую реальность генной терапии. Однако после успехов исследований ранних фаз результаты последующих клинических испытаний разочаровали и заставили пересмотреть подходы к выбору векторов, доставочных систем, оптимальных мишеней и конечных точек. В данном обзоре рассматриваются некоторые разработки генной терапии, по которым проведены или проводятся в настоящее время клинические исследования.

## Мишени

При СН на разных уровнях нарушается связь между возбуждением и сокращением миокарда. Воздействие на различные каналы, транспортеры и белки, критически необходимые для реализации функции, представляется перспективным способом восстановления сократительной способности. Еще одна группа мишеней включает факторы ангиогенеза, цитопротекции и факторы, облегчающие внедрение стволовых клеток.

## Усиление сократимости сердечной мышцы

### Мишень — $\beta$ -адренергическая система

$\beta$ -адренергическая система является ключевым регулятором сократимости сердца. При СН  $\beta$ -адренорецепторы теряют чувствительность, в частности из-за повышенной активности киназы GRK2.

В экспериментах на грызунах и крупных животных экспрессия ингибитора GRK2 (bARKct) ассоциировалась с улучшением сократительной функции несостоятельного миокарда (J. Reinkober et al., 2012).

Перспективным направлением  $\beta$ -адренергической стимуляции также является активация аденилатциклазы типа 6 (AC6). На модели СН у свиней перенос гена AC6 с помощью аденовирусного вектора привел к улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) и параметров ремоделирования (N.C. Lai et al., 2004).

### Мишень — белки циркуляции кальция

Множественные дефекты белков-переносчиков  $\text{Ca}^{2+}$  изучены как причина разобщения процессов возбуждения и сокращения миокарда при СН. Gwathmey и соавт. первыми сообщили о том, что нарушение циркуляции кальция может быть обусловлено сниженной активностью  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулаума (SERCA2a) независимо от этиологии СН (J.K. Gwathmey et al., 1987). В серии экспериментов продемонстрировано улучшение сократимости после переноса гена SERCA2a в миокард свиней (Y. Kawase et al., 2008). Кроме того, трансгенная экспрессия SERCA2a сопровождалась восстановлением энергетического статуса сердца (S. Sakata et al., 2007), снижением частоты развития желудочковых аритмий (F. Prunier et al., 2008) и усилением коронарного кровотока через активацию NO-синтазы в эндотелиоцитах (L. Nadri et al., 2010). Недавно была установлена важная роль мелкого убиквитин-подобного модификатора типа 1 (SUMO1) в регуляции активности SERCA2a в кардиомиоцитах. Уровень SUMO1 уменьшается при СН, а перенос кодирующего гена с помощью аденоассоциированного вируса 9 типа (AAV9)

приводил к восстановлению уровня SERCA2a, улучшению гемодинамической эффективности миокарда и снижению смертности в экспериментах на мелких и крупных животных (С. Kho et al., 2011).

Ингибирование фосфоламбана (PLN) — еще один способ улучшения обмена  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах. Повышенная активность протеинфосфатазы-1 (PP1), обнаруженная при СН у человека, приводит к дефосфорилиции PLN. Гиперэкспрессия PP1 или устранение ее ингибитора у морских свинок ассоциировались со сниженным  $\beta$ -адрено-опосредованным сократительным ответом, угнетением функции сердца и преждевременной смертью от СН. Напротив, у трансгенных мышей, экспрессирующих конститутивно активный ингибитор-1 (I1c), наблюдали ингибирование PP1, фосфорилицию PLN и улучшение сократимости сердца (А. Pathak et al., 2005).

S100 также относится к семейству  $Ca^{2+}$ -модулирующих протеинов. S100A1 — наиболее распространенная в миокарде изоформа, участвующая в процессах сокращения и релаксации посредством усиления активности как риадиновых рецепторов, так и SERCA2a. Длительная экспрессия S100A1 при помощи вектора AAV6 приводила к стабильному регрессу дисфункции и ремоделирования ЛЖ на модели СН у крыс (S.T. Pleger et al., 2007). А недавно на доклинической модели ишемической кардиомиопатии перенос гена S100A1 при помощи вектора AAV9 вызвал драматическое улучшение сократительной функции сердца (S.T. Pleger et al., 2011).

### Мишень — миофиламенты

Сокращение кардиомиоцитов происходит в результате высвобождения энергии химических связей АТФ, которая трансформируется в кинетическую энергию скольжения миозина вдоль филаментов актина. В исследованиях на животных было показано, что замещение АТФ на 2-деокси-АТФ улучшает сократимость поперечно исчерченной мышечной ткани за счет улучшения взаимодействия миозина с актином (S.G. Nowakowski et al., 2013). Продукция 2-деокси-АТФ в норме ограничена, но может быть повышена гиперэкспрессией фермента рибонуклеотидредуктазы (R1R2). Гиперэкспрессия R1R2 приводила к усилению сократимости изолированных кардиомиоцитов крыс и ткани миокарда от пациентов с СН (F. Moussavi-Narami et al., 2015). У трансгенных мышей, экспрессирующих в большом количестве R1R2, наблюдали улучшение систолической функции ЛЖ (S.G. Nowakowski et al., 2013).

### Усиление ангиогенеза

Эндотелиальные факторы роста сосудов (VEGF) широко использовались для стимулирования ангиогенеза в ишемизированном миокарде без отчетливых положительных клинических исходов. Предполагается, что длительная гиперэкспрессия VEGF-A приводит к образованию «протекающих» сосудов. Временная гиперэкспрессия VEGF-A с использованием модифицированной РНК стимулировала образование полноценных «непротекающих» сосудов и улучшала выживание мышей в опытах на модели инфаркта миокарда (L. Zangi et al., 2013). Другие изоформы VEGF также продемонстрировали положительные эффекты при стенокардии.

### Цитопротекция

Цитопротективная генная терапия недавно продемонстрировала обнадеживающие результаты в клинически релевантных экспериментах на крупных животных. Hinkel и соавт. впервые показали цитопротективную роль гиперэкспрессии гемоксигеназы-1 при постишемическом реперфузионном повреждении миокарда (R. Hinkel et al., 2015). Изоформы VEGF (В и D) также проявляют кардиопротективные свойства. Внедрение гена VEGF-B167 посредством вирусного вектора AAV способствовало сохранению функции сердца и предотвращало повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ у собак с тахикардической моделью СН (F. Woitek et al., 2015).

### Облегчение внедрения стволовых клеток

Комплекс фактора-1 стволовых клеток (SDF-1) и С-Х-С-хемокинового рецептора (CXCR) 4 типа способствует хоумингу стволовых клеток в инфарцированном миокарде (S.K. Ghadge et al., 2011). SDF-1 стимулирует миграцию стволовых клеток из костного мозга в зону повреждения миокарда и, по всей видимости, является важным регулятором эндогенных процессов заживления ткани. Доклинические исследования показали, что гиперэкспрессия SDF-1 в пограничной зоне хронически ремоделированного постинфарктного миокарда приводит к улучшению функции сердца и плотности кардиальной васкуляризации (S. Sundararaman et al., 2011).

### Векторы

Успех генной терапии во многом зависит от эффективности проникновения генетического материала в миокард. Прицельное внедрение нуклеиновых кислот в кардиомиоциты остается чрезвычайно трудной

задачей. Доставочные средства (векторы) можно разделить на две группы: невирусные и вирусные. Каждая векторная система имеет свои недостатки и преимущества (рис. 1).

**Невирусные векторы**

На сегодняшний день возможности невирусной переноски генов практически эксклюзивно представлены технологией получения обнаженной плазмидной ДНК. К преимуществам плазмидной ДНК относятся: 1) простота производства в больших масштабах; 2) неограниченный размер переносимой ДНК; 3) ограниченный иммунный ответ человеческого организма. Отсутствие выработки значимого гуморального иммунитета позволяет вводить этот вектор повторно без потери эффективности генного переноса. Но, к сожалению, эффективность трансфекции при использовании данного вектора остается низкой.

Перспективным безвирусным переносчиком является мРНК с модифицированными нуклеотидами (модРНК). В отличие от нативных нуклеиновых кислот модРНК не связывается с толл-подобными рецепторами, что ограничивает иммунную реакцию на трансфекцию (K. Kariko et al., 2005). Поэтому модРНК можно вводить повторно. Кроме того, поскольку мРНК доступна для трансляции генетического кода в цитоплазме, не обязательно вводить ее в ядро клетки. МодРНК вызывает интенсивную, но относительно кратковременную транскрипционную экспрессию, определяемую в течение 2-6 дней (L. Zangi et al., 2013).

Недавно Turnbull и соавт. показали, что модРНК в сочетании с наночастицами индуцирует экспрессию уже через 20 мин после введения в миокард грызунов и свиней (I. Turnbull et al., 2015).

**Вирусные векторы**

Большинство исследований генной терапии проводились с аденовирусными векторами. Они способны внедрять генетический материал в разные клетки, включая кардиомиоциты, и вызывать обильную, но кратковременную (1-4 нед) экспрессию генов. Применение аденовирусных векторов ограничивает выраженный иммунный ответ реципиента.

Лентивирусные векторы не вызывают выраженной иммунной реакции (S. Nayak, R. W. Herzog, 2010) и могут заражать неделящиеся клетки, включая кардиомиоциты. Поскольку лентивирусы внедряют генетический материал непосредственно в геном клетки-хозяина, они способны генерировать длительную экспрессию. Ни аденовирусы, ни лентивирусы не проявляют специфической тропности к клеткам сердечно-сосудистой системы, поэтому для их внедрения требуются интрамиокардиальные инъекции. Лентивирусные векторы еще не изучались в клинических исследованиях.

Весьма многообещающей доставочной формой для генной терапии сердца считаются аденоассоциированные вирусы (AAV). Это мелкие непатогенные вирусы семейства Parvoviridae, несущие одну спираль ДНК. В миокарде вызывают длительную транскрипционную экспрессию даже без интеграции в геном.

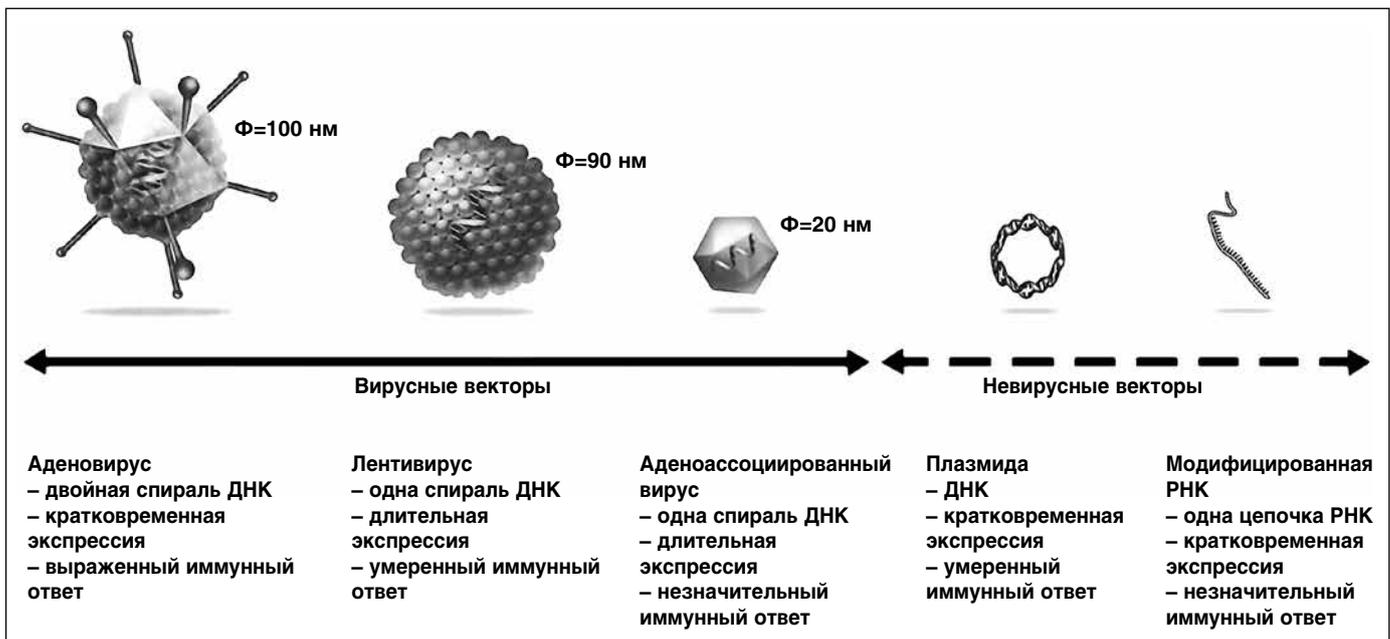


Рис. 1. Векторы, которые используются для генной терапии сердца

Главным преимуществом AAV является природная тропность к кардиомиоцитам, выявленная у некоторых серотипов (С. Zincarelli et al., 2008). Это позволяет удобно вводить их в кровоток, а не в миокард, и эксперименты на грызунах подтвердили эффективный генный перенос при системном применении AAV (S. Sakata et al., 2007; С. Kho et al., 2011). К рекомбинантным AAV не вырабатывается иммунитет, но нейтрализующие антитела к диким серотипам вирусов (очевидно, в результате инфицирования на протяжении жизни) представляют серьезное препятствие на пути широкого применения AAV для генной терапии. Более половины населения, а в некоторых регионах Европы до 80%, имеют высокие титры нейтрализующих антител. Несмотря на этот недостаток, а также сравнительно малую емкость для «упаковки» ДНК ( $\leq 5$  кДа), векторы на основе AAV, вероятно, являются самыми перспективными для генной терапии в кардиологии.

### Пути доставки

К сожалению, ни одна из векторных технологий не обеспечивает достаточного насыщения миокарда генетическим материалом при системном внутривенном введении, поэтому применяются специальные пути доставки к сердцу (рис. 2). Оптимальный способ зависит от используемого вектора, гена, а также от заболевания и стратегии ведения пациента. Например, хирургическое введение подходит пациентам, у которых проводятся плановые операции на открытом сердце, такие как шунтирование или замена клапанов. При интрамиокардиальном введении происходит локальная трансгенная экспрессия, обычно в радиусе 5-10 мм вокруг хода инъекционной иглы. Преимуществом хирургического доступа является точность доставки генетического материала, в то время как эндоваскулярный путь является менее инвазивным. Системная утечка вектора неизбежна даже при прямой инъекции в миокард. Препарат покидает сердце через венозный дренаж, лимфатическую систему и отверстия от инъекционной иглы.

При антероградной доставке через коронарные артерии инструментальной и техника такие же, как при чрескожных коронарных вмешательствах. Вектор поступает к миокарду физиологическим путем с током крови, чем достигается равномерное его распределение. Однако простые болюсные инъекции вектора в коронарные артерии вызывают очень незначительную трансгенную экспрессию. Более высокая эффективность переноса получена при кратковременных коронарных окклюзиях, однако это может

вызвать оглушение миокарда вследствие ишемии, что неприемлемо для пациентов с выраженной СН.

Еще один способ доставки — ретроградные инъекции в коронарный синус. При этом требуется одновременная баллонная окклюзия коронарной артерии и синуса для предотвращения быстрого вымывания векторов. Предполагается, что эффективность экспрессии терапевтических генов тем выше, чем дольше длится окклюзия, однако пользу следует соотносить с риском развития осложнений. Эффективность трансдукции также может повышаться при одновременном введении препаратов, повышающих проницаемость (F. Woitek et al., 2015).

### Клинические исследования

#### Программа исследований по переносу гена SERCA2a (CUPID, AGENT-HF, SERCA-LVAD)

Исследование I-II фазы CUPID (Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease) было первым с участием человека, в котором изучали клинические эффекты восстановления экспрессии SERCA2a у пациентов с далеко зашедшей СН. Ген, кодирующий SERCA2a, с помощью вектора на основе AAV1 вводили путем однократной внутрикоронарной инфузии (M. Jessup et al., 2011). 39 пациентов с СН поздних стадий, у которых не выявили нейтрализующих антител против AAV1, рандомизировали для интракоронарного введения AAV1.SERCA2a в разных дозах или плацебо. В течение 6 мес наблюдалась тенденция к уменьшению частоты клинических событий. Эта тенденция подтвердилась при более длительном наблюдении пациентов (K. Zsebo et al., 2014). Количество повторных сердечно-сосудистых событий было достоверно меньшим в группе высокодозовой терапии AAV1.SERCA2a по сравнению с группой плацебо. Изучение трансгенной экспрессии в подгруппе пациентов, у которых проводился забор ткани миокарда, подтвердило длительную (до 31 мес) персистенцию AAV.

Впоследствии было спланировано более крупное исследование CUPID2, в котором оценивалось влияние интракоронарного введения AAV1.SERCA2a в дозе  $1 \times 10^{13}$  ДНКазо-резистентных частиц на клинические исходы у пациентов с СН поздних стадий (B. Greenberg et al., 2016). CUPID2 — двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое международное исследование II фазы. Включали пациентов со стабильным течением СН II-IV функциональных классов по NYHA

ишемической или неишемической этиологии, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%. 250 пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на базе более 50 клинических центров США и Европы. По первичной конечной точке — времени до повторных событий, связанных с СН, — между группами не было получено статистически достоверных различий (отношение

рисков 0,93; 95% доверительный интервал 0,53-1,65;  $p=0,81$ ). По вторичным конечным точкам, включая время до первого терминального события, группы также не различались. В целом результаты CUPID2 были нейтральными и не подтвердили эффективность генного переноса AAV1.SERCA2a в улучшении клинических исходов у пациентов с СН.

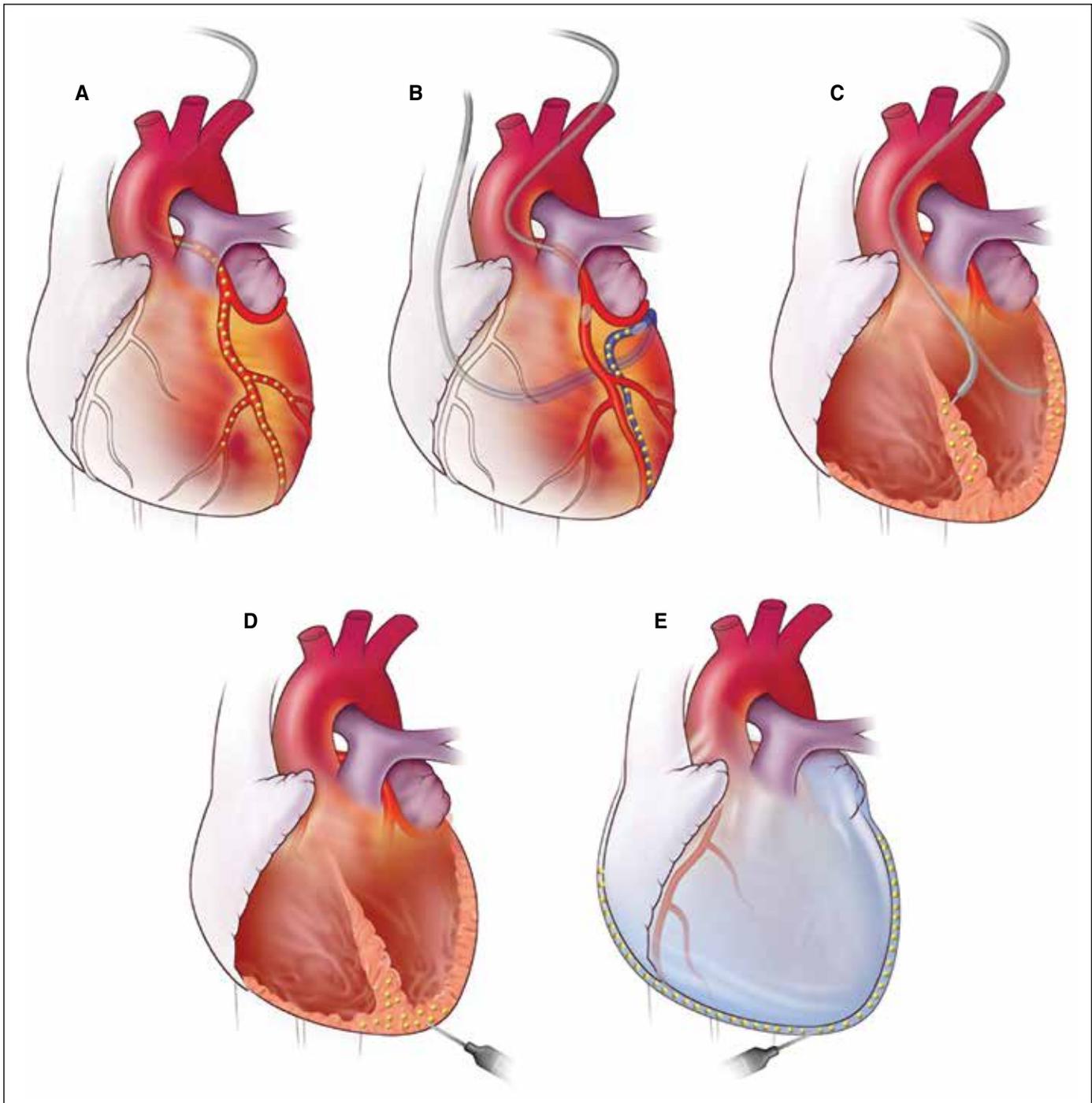


Рис. 2. Методы доставки генетического материала в миокард

А. Антероградное интракоронарное введение. В. Ретроградное введение в коронарный синус с одновременной блокадой антероградного кровотока. С и D. Инъекции непосредственно в миокард через катетерный доступ из ЛЖ и во время открытой операции на сердце. Е. Интраперикардальная инъекция.

Начаты два других исследования AAV1.SERCA2a. AGENT-HF (NCT01966887) — одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором изучается влияние генной терапии AAV1.SERCA2a на объемы и функцию сердца с использованием разных модальностей кардиальной визуализации. Компьютерная томография с выполнением 256 срезов определяет изменения конечно-систолических объемов ЛЖ в течение 6 мес после генного переноса. В исследовании SERCA-LVAD (NCT00534703) изучаются эффекты генной терапии AAV1.SERCA2a у пациентов с СН, которым были имплантированы устройства помощи ЛЖ (LVAD). Оценивается степень восстановления сократительной функции миокарда при попытках отключения LVAD. Однако набор пациентов в оба исследования был приостановлен после получения нейтральных результатов CUPID2. Ожидается подробный анализ данных CUPID2 для объяснения причин нейтральных результатов.

#### Клинические исследования с SDF-1 (STOP-HF, RETRO-HF)

После положительных результатов пилотного исследования I фазы с использованием разных доз плазмидного генетического материала, кодирующего SDF-1, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы STOP-HF. В нем оценивали безопасность и эффективность однократного переноса гена SDF-1 пациентам с ишемической СН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  (E.S. Chung et al., 2015). Материал вводили посредством 15 эндомиокардиальных инъекций. Тестировали две дозы rSDF-1 (15 и 30 мг), каждую из которых сравнивали с плацебо. Общее количество пациентов — 93. Комбинированная первичная конечная точка включала различия изменений дистанции 6-минутной ходьбы и результатов Миннесотского опросника качества жизни с СН по сравнению с группой плацебо на четвертом месяце. В результате по первичной конечной точке различий между группами получено не было ( $p=0,89$ ). У пациентов с наименьшими исходными значениями ФВ ЛЖ ( $<26\%$ ) терапия rSDF-1 в дозе 30 мг вызвала достоверное увеличение этого показателя на 11% ( $p=0,01$ ) по сравнению с плацебо. Этот эффект, однако, наблюдался через 1 год после введения rSDF-1, в то время как экспрессия данного вектора на доклинических моделях ишемической СН продолжалась менее 1 мес. Ретроградные инфузии rSDF-1 в настоящее время изучаются в похожем исследовании RETRO-HF.

#### Продолжающиеся и ожидаемые клинические исследования сердечно-сосудистой генной терапии

После положительных результатов доклинических экспериментов на крупных животных (S.T. Pleger et al., 2011) продолжается работа по генно-терапевтическому продукту AAV9-S100A1, вызывающему гиперэкспрессию кальций-модулирующего протеина S100A1. В ближайшие годы ожидается старт первого клинического исследования.

Планируется клиническое исследование реинжинирингового вектора AAV (AAV2i8) с высокой тропностью к сердцу (K. Ishikawa et al., 2014). Полезной нагрузкой будет ген *I1c*, безопасность переноса которого будет оцениваться в четырех разных дозах у 12 пациентов с далеко зашедшей СН.

Эффекты гиперэкспрессии человеческой AC6 при переносе гена AC6 интракоронарным путем изучаются в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании I-II фазы у пациентов с хронической СН (NCT00787059). Эффективность и безопасность должны быть оценены через 4 и 12 нед после введения. Набор пациентов завершен, и результаты этого исследования ожидаются в скором времени.

#### Нерешенные проблемы и будущие возможности

Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в экспериментах на адекватных моделях у крупных животных, а также в небольших клинических исследованиях I и ранней II фазы, ни одно из более крупных исследований II фазы не подтвердило пользу генной терапии у пациентов с СН. Отрицательные результаты могут быть обусловлены многими факторами. В исследовании CUPID захват вирусных векторов миокардом варьировал от  $<20$  до 561 копий на 1 мг ДНК. Это намного меньше, чем наблюдалось на моделях у животных (20 000–350 000 копий вектора на 1 мг ДНК) и соответствует инфицированию менее 1% кардиомиоцитов. Данный уровень инфицирования, скорее всего, не способен вызвать сколь-либо заметные изменения глобальной функции желудочка сердца. Возможно, требуется более высокая доза ( $>1 \times 10^{13}$  частиц), однако при близких к  $1 \times 10^{14}$  значениях может произойти активация Т-клеточного иммунного ответа.

Данные, полученные на свиньях, овцах, собаках и даже приматах, не означают, что похожие результаты будут получены у людей. Несоответствия обусловлены различиями инфицирующей способности, разнообразием и сложностью происхождения

заболевания у человека, а также различиями конечных точек. Возможно, для исследований необходимо отбирать более специфические подгруппы пациентов с СН. Ожидается, что детальный анализ данных CUPID2 прольет свет на эти вопросы и даст ключ к совершенствованию генной терапии.

В предстоящих клинических исследованиях будут изучаться новые мишени генной терапии, которые продемонстрировали обнадеживающие результаты в экспериментах на крупных животных. И в этих исследованиях будут применяться более кардиоспецифичные векторы, чем в CUPID. Кроме того, ведется работа по оптимизации методов доставки. Также необходимо разработать стратегии преодоления гуморального иммунитета к AAV, поскольку значительная доля пациентов имеет нейтрализующие антитела ко всем серотипам вируса. Возможные пути решения проблемы — применение плазмафереза, введение пустых капсидов для абсорбирования анти-AAV-антител перед инъекцией генно-инженерного материала, а также разработка новых векторов, ускользающих от иммунного контроля.

### **Заключение**

Несмотря на обескураживающие результаты CUPID2, авангард генной терапии сердца продолжает движение вперед. Получена ценная информация о том, что векторы на основе AAV способны доставить генетический материал в кардиомиоциты, и это вмешательство является безопасным для пациентов с СН. Обозначилась потребность в новых векторах с высокой тропностью к сердцу и способностью ускользать от иммунной защиты реципиента. Достижение высокой эффективности трансдукции генного материала является первостепенной задачей для обеспечения клинически значимых результатов. При использовании улучшенных векторов, новых мишеней и более эффективных технологий доставки в исследованиях с участием тщательно отобранных групп пациентов ожидается получить доказательства терапевтической пользы генной терапии уже в ближайшие годы.

**European Heart Journal, 2016; 37: 1651-1658.**

*Сокращенный перевод с англ.*

**Дмитрия Молчанова ■**

# Критичний огляд застосування карведилолу при ішемічній хворобі серця

*К. Чен-Скарабеллі, Л.Дж. Сараволац, І. Мурад та ін.  
США*

**К**арведилол –  $\beta$ -блокатор (антагоніст  $\beta$ -адренергічних рецепторів) третього покоління із судинорозширювальною дією завдяки антагонізму до  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів. Окрім антиішемічних ефектів у міокарді, препарат має потужні антиоксидантні й антипроліферативні властивості.

Кардіопротекторний ефект  $\beta$ -блокатора, що проявляється зниженням смертності після інфаркту міокарда (ІМ), був продемонстрований у багатьох дослідженнях із використанням різних представників цього класу. Вважається, що  $\beta$ -блокатори забезпечують кардіопротекцію за допомогою низки механізмів, таких як збереження міокарда в гострому періоді ІМ, антифібриляторні й антиоксидантні ефекти, запобігання наступному інфаркту, покращення гомеостазу й уповільнення розвитку атеросклерозу. У цьому огляді представлені лабораторні та клінічні дані стосовно карведилолу в контексті ішемії, ІМ, аритмій і постінфарктного ремоделювання.

## **Карведилол та ішемія**

Карведилол послаблює негативні наслідки ішемії і реперфузії завдяки пригніченню адгезії й активації нейтрофілів, знешкодженню активних форм кисню, покращенню ендотеліальної функції і безпосередній вазодилатації.

Антиоксидантні властивості карведилолу забезпечуються кабазоловим фрагментом у його складі. Крім знешкодження вільних радикалів, карведилол

зберігає ендogenous антиоксидантні системи (вітамін Е, глутатіон), які зазвичай виснажуються в умовах окислювального стресу. За антиоксидантною активністю карведилол у 10 разів перевершує вітамін Е. Крім того, багато метаболітів карведилолу мають у 50-100 разів вищу антиоксидантну дію порівняно з вихідним препаратом (і до 1000 разів вищу порівняно з вітаміном Е).

Важливою складовою ішемічного пошкодження міокарда є накопичення лейкоцитів у ділянці ішемії. Нейтрофіли є джерелом кисневих радикалів, хемокінів і протеолітичних ферментів, які посилюють ішемічне пошкодження. В умовах ішемії і реперфузії карведилол значно знижує нейтрофільну інфільтрацію міокарда шляхом суперсії генів, які регулюють експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією карведилол порівняно з пропранололом сильніше інгібував окислювальний стрес у поліморфноядерних клітинах і мононуклеарах, а також більш виражено знижував рівні С-реактивного білка.

Завдяки знешкодженню вільних радикалів і зменшенню ендотеліальної дисфункції карведилол може покращувати відновлення кровотоку в міокарді після реперфузії, запобігати агрегації тромбоцитів і послаблювати пошкодження міокарда нейтрофілами.

Усі захворювання, що прискорюють атеросклероз, у тому числі гіпертензія, дисліпідемія, куріння і цукровий діабет, супроводжуються ендотеліальною дисфункцією.

Лікування карведилолом значно зменшує ендотеліальну дисфункцію, спричинену різними станами, які одночасно є факторами кардіоваскулярного ризику. Цей ефект забезпечується здатністю препарату пригнічувати окислення ліпопротеїнів низької щільності — процес, який стимулює утворення пінистих клітин і прискорює формування атеросклеротичних бляшок.

Bank і співавт. (2007) у рандомізованому дослідженні вивчали вплив метопрололу і карведилолу на ендотеліальну функцію та окислювальний стрес у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу. Порівняно з метопрололом карведилол значно покращував ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії ( $p < 0,001$ ). Цей ефект карведилолу також спостерігався в дослідженні Nishioka і співавт. (2007) у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією.

Важливим механізмом, завдяки якому карведилол забезпечує потужну кардіо- і вазопротекцію, є судинорозширювальна дія в результаті блокади  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Вазодилатація артеріол може посилювати колатеральний кровоток в ішемізованих ділянках і таким чином зменшувати ішемічні пошкодження міокарда. Крім того,  $\alpha_1$ -блокада знижує навантаження на серце і потреби міокарда в кисні, завдяки чому може зменшувати об'єм інфаркту. Карведилол також здатен покращувати гіперемічний коронарний кровоток, що є дуже важливим у пацієнтів із мікросудинною стенокардією і «німою» ішемією за відсутності стенозу епікардіальної артерії.

### **Попереднє лікування карведилолом при гострому інфаркті міокарда**

Стресіндукована симпатична відповідь у гострому періоді ІМ може негативно впливати на прогноз. Hansen і співавт. (1994) вивчали здатність попереднього лікування карведилолом запобігати або зменшувати потенційні негативні ефекти підвищених рівнів адреналіну плазми у здорових добровольців і отримали такі результати.

Адреналін викликав значне зниження сироваткових рівнів калію, магнію, кальцію і фосфатів, збільшення рівнів глюкози, вільних жирних кислот і гліцерину. Усі ці негативні ефекти значно зменшувались або повністю нівелювалися попереднім лікуванням карведилолу. Інфузія адреналіну також супроводжувалася значним підвищенням систолічного артеріального тиску і зниженням діастолічного артеріального тиску. Карведилол суттєво послаблював ці ефекти адреналіну і повністю нівелював адреналініндуковане збільшення навантаження

на серце. Крім того, карведилол запобігав спричиненій адреналіном пролонгації інтервалу QTc, яка є фактором ризику розвитку аритмій і негативного прогнозу після ІМ.

### **Лікування карведилолом після інфаркту міокарда**

У дослідженні Basu і співавт. (1997) спостерігали пацієнтів з ІМ, які протягом 6 міс після інфаркту приймали карведилол. Окрім зниження артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, терапія карведилолом значно покращувала діастолічне наповнення (Е/А), зменшувала ремодельовання серця і значно знижувала ризик кардіальних подій.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні CAPRICORN оцінювали ефекти карведилолу в пацієнтів з ІМ і систолічною дисфункцією. Після спостереження протягом 1,3 року було встановлено, що карведилол знижував загальну смертність на 23% ( $p = 0,031$ ). У перші 30 днів після інфаркту в групі карведилолу спостерігали зниження летальності на 42%, частоти фатального або нефатального повторного ІМ — на 43% і комбінованої кінцевої точки (смерть, нефатальний ІМ або зупинка серця) — на 42%. Отже, призначення карведилолу після ІМ забезпечує значне покращення безпосередніх і віддалених результатів.

Ремодельовання після ІМ характеризується прогресивними змінами форми, розмірів і товщини лівого шлуночка, що асоціюється зі зниженням його функції і погіршенням прогнозу. Карведилол може сповільнювати цей процес за допомогою багатьох механізмів, таких як зменшення потреби міокарда в кисні, зниження тиску наповнення, навантаження на лівий шлуночок і нейрогормональної активації. Нові дослідження також встановили, що лікування карведилолом знижує рівні прозапальних цитокінів TNF і IL-6 та підвищує рівень протизапального цитокіну IL-10 у міокарді. Крім того, карведилол знижує активність матриксних металопротеїназ MMP-2, MMP-9 і рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну MCP-1 та підвищує експресію тканьового інгібітора металопротеїназ TIMP-2.

### **Карведилол у лікуванні стабільної стенокардії**

У пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією карведилол значно покращує переносимість фізичних навантажень, а також збільшує фракцію викиду лівого шлуночка в спокої. У дослідженні Rodriguez і співавт. (1986) за допомогою 24-годинного

електрокардіографічного моніторингу встановили, що карведилол знижує загальну кількість депресій сегмента ST на 57%. Kishida і співавт. (1990) у схожому дослідженні продемонстрували, що карведилол також значно знижує ступінь депресії сегмента ST і тривалість таких епізодів.

#### Антиаритмічні властивості карведилолу

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що карведилол має антиаритмічні й антифібриляторні властивості в нормальному й ішемізованому міокарді. Завдяки блокувальній дії щодо повільних кальцієвих каналів карведилол доцільно застосувати для профілактики надшлуночкових аритмій і аритмій, індукованих ішемією і реперфузією, таких як фібриляція передсердь і суправентрикулярна тахікардія.

У пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, карведилол значно знижує ризик пароксизмальної фібриляції передсердь порівняно з метопрололу сукцинатом й атенололом (Merritt et al., 2003; Acikel et al., 2008). У дослідженні CAPRICORN карведилол значно знижував частоту надшлуночкових аритмій (на 52%;  $p=0,0015$ ), фібриляції/тріпотіння передсердь (на 59%;  $p<0,0001$ ) і злоякісних шлуночкових аритмій (на 70%;  $p<0,0001$ ).

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) унаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) або ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії карведилол, що призначався в дозах 12,5-50 мг двічі на день протягом 6 міс, значно покращував функцію лівого шлуночка і знижував частоту шлуночкових аритмій.

#### Висновки

Хоча багато  $\beta$ -блокаторів мають кардіопротекторні властивості і їх використання при ІМ та хронічній СН (ХСН) стає загальнопоширеною практикою, ці препарати суттєво відрізняються за здатністю захищати міокард. Карведилол – унікальний представник класу  $\beta$ -блокаторів з кількох причин. Окрім антиішемічних властивостей і покращення переносимості фізичних навантажень, карведилол чинить додатковий вазодилатуючий ефект, антиоксидантну й антиапоптотичну дію, інгібує міграцію нейтрофілів і м'язових клітин судин, запобігає ремодельованню міокарда після ІМ. Ці властивості були продемонстровані в експериментальних і клінічних дослідженнях із наступним зниженням захворюваності й смертності в пацієнтів з ІХС і ХСН. Загалом наявні докази свідчать про те, що карведилол слід вважати  $\beta$ -блокатором вибору в цій популяції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Статтю надруковано в скороченні.

C. Chen-Scarabelli et al.

A Critical Review of the Use of Carvedilol  
in Ischemic Heart Disease.

<http://www.medscape.com/viewarticle/775467>

Переклав з англ. Олексій Терещенко ■

#### На фармацевтичному ринку України представлено препарат Коріол від компанії KRKA

Тривалий позитивний досвід практичного використання препарату Коріол засвідчує його важливу роль у лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії (у вигляді монотерапії та як складова комбінованих підходів), хронічної стабільної стенокардії, ХСН. Висока ефективність та сприятливий профіль безпеки карведилолу були неодноразово продемонстровані в масштабних клінічних дослідженнях, виконаних відомими науковцями.

Коріол (карведилол), що є представником класу  $\beta$ -блокаторів, забезпечує потужну кардіо- та вазопротекцію завдяки численним терапевтичним ефектам: він послаблює негативні наслідки ішемії та реперфузії, зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції, пригнічує окислення ліпопротеїнів низької щільності, чинить судинорозширювальну дію. Доведено здатність Коріолу зменшувати об'єм ураження, запобігати ремодельованню міокарда та покращувати прогноз за наявності ІМ; отримано дані про його антиаритмічні властивості.

Коріол досить зручний у застосуванні. Наявність широкого діапазону дозування (карведилол таблетки 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг № 28 і № 30) і кількості таблеток в упаковці є беззаперечною перевагою засобу та дає змогу клініцистам обирати оптимальний режим лікування залежно від індивідуальних потреб хворого.

# Трансформація гіпертрофічної кардіоміопатії в дилатаційну з подальшим зворотним розвитком

*F. Spillmann, U. Kuhl, S. Van Linthout, F. Dominguez, F. Escher, H.-P. Schultheiss, B. Pieske, C. Tschope*

## Вступ

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) є найчастішою причиною раптової смерті серед молодих пацієнтів. Разом із тим перебіг захворювання має варіабельний і гетерогенний характер. Вважають, що в пацієнтів із необструктивною формою ГКМП стан залишається стабільним тривалий час; рідко, в окремих хворих може розвинути кінцева стадія серцевої недостатності (СН) з порушенням систолічної функції й перетворенням колишнього ГКМП-фенотипу на дилатаційний [1]. Обговорюють кілька механізмів, які лежать в основі такої трансформації, включаючи генетичні особливості та uszkodження, індуковані мікроvasкулярною ішемією. Реверсійне ремоделювання належить до таких рідкісних випадків. На додаток тимчасове прогресування захворювання може провокуватися стрес-факторами, первинно незалежними від стану серця. Тому диференційна діагностика так званої кінцевої стадії ГКМП має важливе значення для вибору специфічних методів лікування.

Пропонуємо клінічний випадок молодої пацієнтки з ГКМП, у якої декомпенсована дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) була спричинена запаленням міокарда, а не первинно залежним від ГКМП процесом, і протизапальна терапія призвела до зворотного розвитку ремоделювання серця.

## Клінічний випадок

Пацієнтка – 17-річна дівчина з діагнозом ГКМП без обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ЛШ), із концентричною гіпертрофією (передньосептальна стінка – 15 мм, задня – 16 мм), зі збереженою фракцією викиду (ФВ) та синдромом Wolff-Parkinson-White (WPW), з приводу якого в дитинстві двічі проводили абляцію.

Була госпіталізована для обстеження з приводу прогресування СН, що проявлялася вперше

діагностованим зниженням ФВ до 40%, гіпокінезією верхівки та нижньої стінки, збільшенням розмірів ЛШ (кінцево-діастолічний розмір (КДР) – 59 мм, мітральний клапан-перегородка – 18 мм), підвищенням тиску наповнення та мітральною регургітацією II. Під час холтеровського моніторингу електрокардіограми зареєстровано численні епізоди шлуночкових і суправентрикулярних порушень ритму. Клінічно хвора скаржилася на біль у грудях, задишку, у тому числі в стані спокою (III функціональний клас за NYHA), напади серцебиття з пресинкопальними епізодами протягом минулих 6 міс. Аналіз крові показав підвищення концентрації мозкового натрійуретичного пропептиду (МНУпП) до 5201 пг/мл та незначне зростання рівнів трансаміназ (АЛТ – 40 Од/л, АСТ – 60 Од/л) без змін рівнів тропоніну Т, С-реактивного протеїну (СРП) і кількості лейкоцитів. Протягом 7-денного періоду спостереження ФВ ЛШ знизилася до 20%, вказуючи на швидке прогресування СН.

Ураховуючи результати обстеження, обговорювали щонайменше 4 можливі діагнози:

- 1) кардіоміопатія, індукована тахікардією;
- 2) прогресування ГКМП через зміни, спричинені мікроангіопатією;
- 3) розвиток тяжкої первинної мітральної регургітації;
- 4) інша невстановлена набута форма кардіоміопатії.

Під час інвазивного електрофізіологічного дослідження не вдалося спровокувати злоякісні порушення серцевого ритму. Атріовентрикулярний вузол функціонував адекватно без будь-яких ознак додаткових провідних шляхів, що виключило можливість тахікардіоміопатії, пов'язаної з WPW-синдромом. Трансезофагальна ехокардіографія виключила первинну недостатність мітрального клапана. Для подальшого дослідження структури міокарда хворій виконали магнітно-резонансну томографію (МРТ), яка продемонструвала значну гіпертрофію

й дилатацію ЛШ (кінцево-діастолічний об'єм ЛШ – 286 мл) із подальшим зниженням ФВ (17%). Також визначалися ділянки посиленого МР-сигналу на пізніх після-контрастних зображеннях, що свідчило на користь некротичних (рубцевих) та/або фібротичних змін, особливо в міжшлуночкової перетинці, у ділянці верхівки та латеральній ділянці ЛШ (ретиккулярне відтерміноване накопичення) (рис. 1). При цьому не було ознак запального процесу в міокарді на T1- і T2-зважених зображеннях. Для того щоб визначити, чи пов'язане прогресування захворювання з ГКМП або воно має іншу етіологію, пацієнтці після виключення ураження коронарних судин виконали ендоміокардіальну біопсію (ЕМБ) правого шлуночка. Гістологічна картина ЕМБ продемонструвала периваскулярний та інтерстиціальний фіброз і значну гіпертрофію кардіоміоцитів із діаметром до 31 мкм. Типового для ГКМП феномена «disarray» (із невпорядкованим розташуванням м'язових волокон) виявлено не було. Також не знайшли ознак хвороб накопичення після використання різних методик фарбування гістологічних препаратів. Проте імуногістохімічне дослідження показало наявність поширеного активного запального процесу в міокарді (рис. 2): значне збільшення  $\beta 2$ -лейкоцит-інтегринів/інфільтратів (LFA-1/CD11a+ та Mac-1/CD11b+) і змішаних клітинних інфільтратів із лімфоцитів і макрофагів (CD45RO-позитивні та HLA-позитивні клітини) (табл.) [2]. Молекулярно-біологічний аналіз за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції не виявив кардіотропних вірусів, включаючи ентеровірус, аденовірус, вірус Epstein-Barr, людський вірус герпесу 6 і парвовірус B19 [3].

Спираючись на результати ЕМБ, які підтвердили наявність вірус-негативного активного міокардиту, що, найімовірніше, й зумовив порушення функції серця, хворій призначили імуносупресивну терапію з кортикостероїдами (преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу) та азатиоприном (100 мг/добу) під контролем функції печінки/нирок і з регулярним підрахунком формули крові. Через місяць дозу преднізолону почали зменшувати на 10 мг що 4 тиж, поки не досягли підтримувальної дози – 10 мг/добу [2]. Упродовж 3 міс після

початку лікування ФВ ЛШ поступово підвищилася до 52%, а КДР зменшився до 56 мм. Рівень МНУпП знизився до 968 пг/мл, показники трансаміназ, СРП та кількість лейкоцитів – у межах норми. На додаток клінічний стан пацієнтки також покращився.

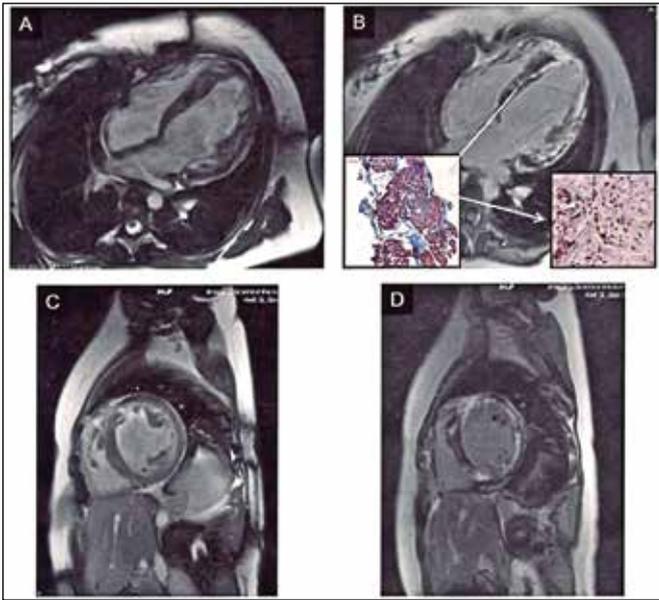
Підсумовуючи, автори зазначають, що зовнішні фактори, в цьому випадку міокардит, можуть спровокувати перетворення ГКМП-фенотипу на ДКМП-фенотип. Специфічна протизапальна терапія після ЕМБ-діагностики здатна забезпечити зворотний розвиток захворювання.

### Дискусія

Зазвичай розвиток ГКМП зумовлений генетичними розладами: приблизно в 40-60% випадків причиною захворювання є мутації генів, які кодують протеїни кардіосаркомерів (міозин-зв'язувальний протеїн С, важкі ланцюги  $\beta$ -міозину, серцеві тропоніни I і T, легкі ланцюги міозину III та  $\alpha$ -1 ланцюги тропоміозину). Особливо це стосується дітей і підлітків з ізольованою гіпертрофією серця, понад половина всіх таких випадків є генетично детермінованими [4]. Крім того, відомі змішані генетичні порушення, що спричиняють ГКМП і порушення ритму, так званий PRKAG2-кардіальний синдром, під яким розуміють наявність ГКМП, шлуночкової преекзитації й тахіаритмії (WPW-синдром), а також прогресуюче захворювання провідної системи серця [5]. Такі генетичні розлади вперше були описані в канадській сім'ї французького походження на прізвище Gollob [6], вони пов'язані з мутацією гена PRKAG2, що кодує  $\gamma 2$ -субодиницю  $\alpha\beta\gamma$ -гетеротримеру АМФ-активуючої протеїнкінази [7-10]. Проте PRKAG2-синдром у нашої пацієнтки був виключений іще за попередніх обстежень. Окрім того, аналіз інших відомих мутацій генів MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, TNNI3, MYL3, MYL2, CSRP3, PLN, ACTC і TNNC1 не привів у неї до певних результатів. Загально визнано, що в аж до 30% випадків ГКМП специфічних мутацій не знаходять або вони є досі невідомими. Нарешті, до 20% пацієнтів, які мають

Таблиця. Визначення активності запалення в ендоміокардіальних біоптатах

	HLA і CAM-експресія (AF, %)			Інфільтрація імунокомпетентними клітинами (клітин/мм <sup>2</sup> )			
	HLA клас 1	ICAM-1	VCAM-1	CD3	LFA-1	CD45RO	Mac-1
Результати	10,9	2,1	0,11	15	101	131	330
Референтні значення	5,5	1,2	0,1	7	9	7	35

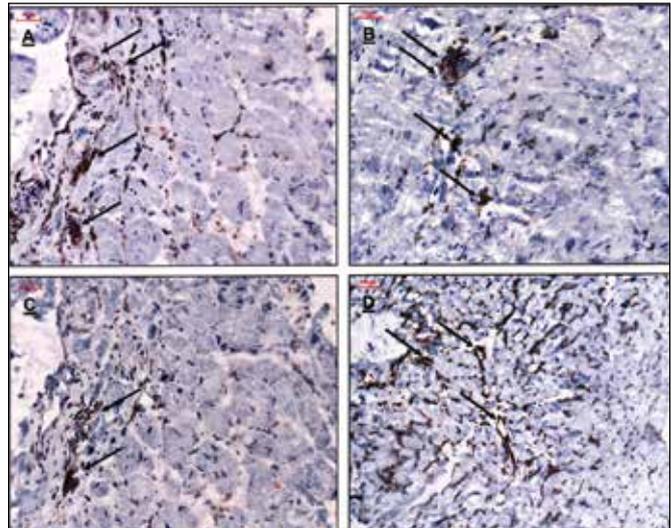


**Рис. 1.** МРТ-зображення серця й гістологічні/імуногістохімічні препарати, що відображають фіброз і запалення в міокарді. Представлені фото демонструють: А) 4-камерну МРТ-проекцію серця та С) зображення по короткій осі, T1-зважене; В) 4-камерну проекцію з вираженим позитивним пізнім накопиченням гадолінію. Лівий кут: репрезентативне фарбування за Azan-Mallory, що відображає фіброз (початкове збільшення  $\times 100$ ); правий кут: репрезентативне LFA-1/CD11a+ фарбування, що відображає клітинну інфільтрацію (початкове збільшення  $\times 200$ ) у ділянці перетинки з боку правого шлуночка, та D) зображення по короткій осі В.

значну гіпертрофію ЛШ, не належать до класичних форм ГКМП, але мають інші генетичні й негенетичні причини, у тому числі хвороби накопичення [11, 12].

Під впливом стресових факторів існує можливість переходу ГКМП у дилатаційний фенотип, але це трапляється не дуже часто й головним чином за тяжких форм ГКМП з обструкцією ЛШ. До додаткових зовнішніх стресових факторів належать емоційний стрес, токсичні субстанції, такі як алкоголь або хіміотерапія, вагітність, ішемія, індуковані тахікардією порушення серцевого ритму та запалення. За даними Matsumori і співавт. до таких факторів ризику може належати й вірусний міокардит [13]. Сам по собі вірус у міокарді, як і запальні реакції, здатний погіршити перебіг ГКМП, що разом із підвищенням інтравентрикулярного тиску може призвести до дилатації ЛШ [14]. Цей механізм, описаний у пацієнтів із ГКМП та міокардитом, імовірно, причетний до погіршення функції серця й розвитку електричної нестабільності [15].

Зважаючи на результати ЕМБ, ми дійшли висновку, що пацієнтка мала вірус-негативний активний міокардит. Імуногістохімічний аналіз підтвердив значну, частково зливну лімфоцитарну інфільтрацію



**Рис. 2.** Імуногістологічний препарат із фарбованими запальними клітинами з біоптату з перетинки правого шлуночка. Репрезентативні зображення, які відповідають: А) Mac-1/CD11b+ інфільтрати (початкове збільшення  $\times 200$ ); В) LFA-1/CD11a+ інфільтрати (початкове збільшення  $\times 200$ ); С) CD45RO-клітинні інфільтрати (початкове збільшення  $\times 200$ ); D) HLA-клітинні інфільтрати (початкове збільшення  $\times 100$ ), які присутні в ендоміокардіальному біоптаті.

й підвищену експресію молекул адгезії. Він також виявив помітні інфільтрати з макрофагів та інших характерних для запалення клітин, але не було знайдено специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів (перфорин-позитивних). На протипагу біопсії, під час МРТ специфічні ознаки міокардиту не були виявлені, але знайдені ділянки фіброзу (LGE), розвиток якого можна пояснити основним захворюванням або додатковим ушкодженням за рахунок запального процесу в міокарді. Наявність фіброзу також відзначали й у біоптатах, узятих із LGE-ділянок перетинки (рис. 1В). Проте тільки наступне цитологічне дослідження цих біоптатів (із фарбуванням характерних для запалення клітин) дало змогу діагностувати тяжкий вірус-негативний активний міокардит (рис. 2). Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які свідчать, що інформативність МРТ щодо виявлення запального процесу (чутливість – 76%, специфічність – 54% і точність – 68%) має істотні обмеження й може бути недостатньою для діагностики міокардиту в усіх випадках [16]. Негативні результати МРТ не виключають автоматично наявність міокардиту й потребують подальшого дослідження з проведенням ЕМБ, як зазначено робочою групою Європейського товариства кардіологів у рекомендаціях щодо міокардиту та хвороб перикарда [17].

Діагностика тяжкого вірус-негативного активного міокардиту за результатами ЕМБ дала нам змогу негайно розпочати імуносупресивну терапію, що включала

преднізолон та азатіопрін протягом 6 міс, як радять Safořio і співавт. [17]. Як і в дослідженні TIMIC [18], ми спостерігали відновлення ФВ ЛШ і зменшення КДР ЛШ уже після 3 міс лікування, що супроводжувалося покращенням клінічного стану й еволюцією з III до I функціонального класу за класифікацією NYHA.

У підсумку цей випадок показує, що міокардит може сприяти трансформації гіпертрофічного фенотипу в дилатаційний, із подальшим зворотним розвитком ремоделювання міокарда після початку спеціальної протизапальної терапії.

### Література

- Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zenovich A.G., Formisano F., Lesser J.R., Mackey-Bojack S., Manning W.J., Udelson J.E., Maron B.J. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2006; 114: 216-225.
- Noutsias M., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Kuhl U. Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy—diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: CR478-CR487.
- Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M., Seeberg B., Bock T., Lassner D., Poller W., Kandolf R., Schultheiss H.P. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2005; 111: 887-893.
- Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R., Towbin J.A., Seidman J.G., Seidman C.E. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1899-1908.
- Cherry J.M., Green M.S. Familial cardiomyopathy: a new autosomal dominant form (abstract). *Clin. Invest. Med.* 1986; 9: B31.
- Gollob M.H. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem. Trans.* 2003; 31 (Pt. 1): 228-231.
- Wolf C.M., Arad M., Ahmad F., Sanbe A., Bernstein S.A., Toka O., Konno T., Morley G., Robbins J., Seidman J.G., Seidman C.E., Berul C.I. Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation*, 2008; 117: 144-154.
- Akman H.O., Sampayo J.N., Ross F.A., Scott J.W., Wilson G., Benson L., Bruno C., Shanske S., Hardie D.G., Dimauro S. Fatal infantile cardiac glycogenosis with phosphorylase kinase deficiency and a mutation in the gamma2-subunit of AMP-activated protein kinase. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 499-504.
- Burwinkel B., Scott J.W., Buhner C., van Landeghem F.K., Cox G.F., Wilson C.M., Hardie D.G., Kilimann M.W. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76: 1034-1049.
- Hendrickx J., Lee P., Keating J., Carton D., Sardharwalla I.B., Tuchman M., Baussan C., Willems P.J. Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with X-linked liver glycogenosis type I and II. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1541-1549.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggreffe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H., Authors/Task Force members. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the element of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2733-2779.
- Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez-Atayde A.R., Spirito P., Wright G.B., Kanter R.J., Seidman C.E., Seidman J.G. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 362-372.
- Matsumori A., Matoba Y., Nishio R., Shioi T., Ono K., Sasayama S. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 222: 678-682.
- Frustaci A., Verardo R., Caldarulo M., Acconcia M.C., Russo M.A., Chimenti C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 733-740.
- Chimenti C., Calabrese F., Thiene G., Pieroni M., Maseri A., Frustaci A. Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 2001; 104: 168-173.
- Lurz P., Eitel I., Adam J., Steiner J., Grothoff M., Desch S., Fuernau G., de Waha S., Sareban M., Luecke C., Klingel K., Kandolf R., Schuler G., Gubler M., Thiele H. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5: 513-524.
- Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Helio T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M., European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2636-2648; 2648a-2648d.
- Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1995-2002.

Переклала з англ. Ганна Лях ■

**Вплив інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 на ризик розвитку кардіоваскулярних подій і смертність, а також результати щодо їх безпеки у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: систематичний огляд і метааналіз**

*J. Wu, C. Foote, J. Blomster, T. Toyama, V. Percovich, J. Sundstrom, B. Neal*

**Обґрунтування.** Відомо, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (НЗКГ-2) знижують рівень цукру в крові, артеріальний тиск і масу тіла, але підвищують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та частоту урогенітальних інфекцій. Паралельно з кардіоваскулярною протекцією для цих лікарських засобів не виключена можливість небажаних реакцій, таких як кетоацидоз і ламкість кісток. Метою представленого огляду/аналізу було вивчення впливу інгібіторів НЗКГ-2 на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень та питань їх безпеки у дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу як для цілої фармакологічної групи, так і для окремих препаратів.

**Методи.** Для цього систематичного огляду й метааналізу був проведений пошук із використанням баз даних MEDLINE, Embase, Cochrane Library та веб-сайтів регуляторних органів США (Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів — FDA), Європи (Європейське агентство з лікарських засобів — ЕМА) та Японії (Japanese Pharmaceutical and Medical Device Agency) з 1 січня 1950 по 30 вересня 2015 року. Аналізували дані проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, у яких оцінювали ефекти інгібіторів НЗКГ-2 порівняно з контролем. Виключали дублюючі повідомлення, дослідження з використанням комбінованих засобів, тривалістю 7 днів і менше, у яких не оцінювали визначені кінцеві точки, а також роботи з узагальненими даними, у яких неможливо ідентифікувати результати окремих досліджень. Первинною кінцевою точкою вважали великі кардіоваскулярні ускладнення (МАСЕ), що включали кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) та нефатальний інсульт. Вторинними точками були кардіоваскулярна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, госпіталізація у зв'язку з нестабільною стенокардією, серцева недостатність і загальна смертність. Оцінювали сумарні відносні ризики (ВР) із застосуванням відповідних

статистичних методів для оцінювання гетерогенних результатів.

**Результати.** Аналіз включав матеріали 6 звітів регуляторних органів (37 525 пацієнтів) та 57 опублікованих досліджень (33 385 пацієнтів), які стосувалися 7 різних інгібіторів НЗКГ-2 — канагліфлозину, дапагліфлозину, емплагліфлозину, іпрагліфлозину, лусеогліфлозину, тофогліфлозину, ертугліфлозину. Препарати зменшували ризик розвитку великих кардіоваскулярних ускладнень (ВР 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,75-0,95;  $p=0,006$ ), кардіоваскулярної смерті (ВР 0,63; 95% ДІ 0,51-0,77;  $p<0,0001$ ), серцевої недостатності (ВР 0,65; 95% ДІ 0,50-0,85;  $p=0,002$ ) та смерті від будь-яких причин (ВР 0,71; 95% ДІ 0,61-0,83;  $p<0,0001$ ). Не було виявлено вірогідного впливу на частоту розвитку нефатального ІМ (ВР 0,88; 95% ДІ 0,72-1,07;  $p=0,18$ ) та стенокардії (ВР 0,95; 95% ДІ 0,73-1,23;  $p=0,70$ ), проте відзначено певне зростання ризику розвитку нефатального інсульту (ВР 1,30; 95% ДІ 1,00-1,68;  $p=0,049$ ) (рис. 1). Автори не знайшли чітких доказів того, що окремі препарати по-різному впливають на серцево-судинні події чи смертність (для всіх засобів  $I^2<43\%$ ). Аналіз побічних реакцій продемонстрував стійке підвищення частоти статевих інфекцій (дані регуляторних звітів: ВР 4,75; 95% ДІ 4,00-5,63; наукові роботи: ВР 2,88; 95% ДІ 2,48-3,34), хоча результати істотно відрізнялися залежно від джерела інформації — звіт регуляторних органів або дослідження, опубліковані в науковій літературі (рис. 2).

**Обговорення.** Отримані результати підтверджують позитивний ефект інгібіторів НЗКГ-2 щодо запобігання кардіоваскулярним ускладненням і смерті. Дані, що стосувалися терапевтичної ефективності, здебільшого пов'язані з використанням емплагліфлозину (до того ж єдиного з інгібіторів НЗКГ-2, безпечність якого перевіряли в довготривалому дослідженні), проте не було виявлено чітких відмінностей для інших препаратів цього класу. Побічні реакції тяжче оцінювати, ніж терапевтичну ефективність, але видається, що окремі лікарські засоби з групи інгібіторів НЗКГ-2 відрізняються за певними даними з безпеки. Результати поточних досліджень матимуть вирішальне значення для обґрунтованого використання різних препаратів зазначеної групи, але й наявна інформація підтверджує сприятливу дію НЗКГ-2 у пацієнтів із ЦД 2 типу, які мають високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

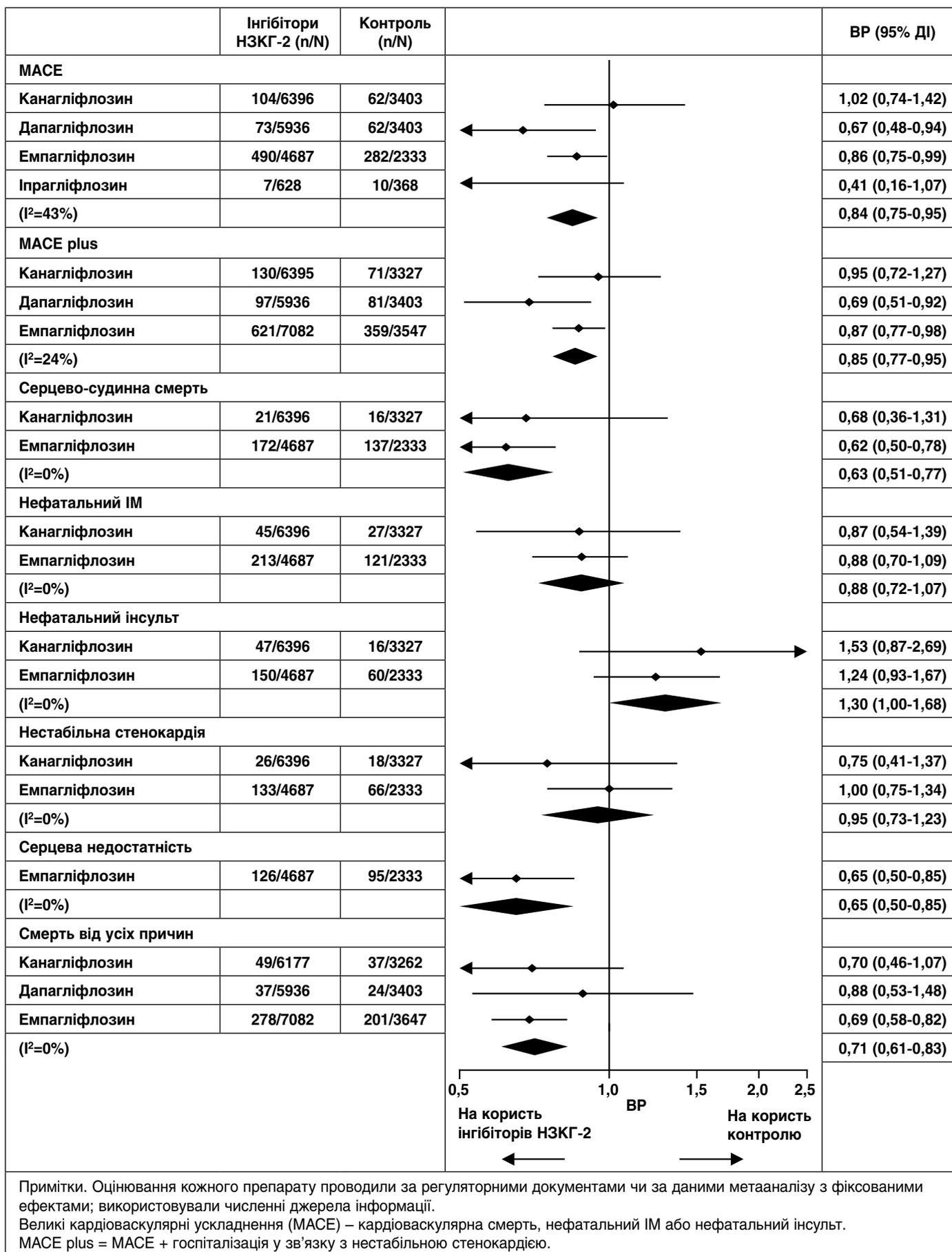
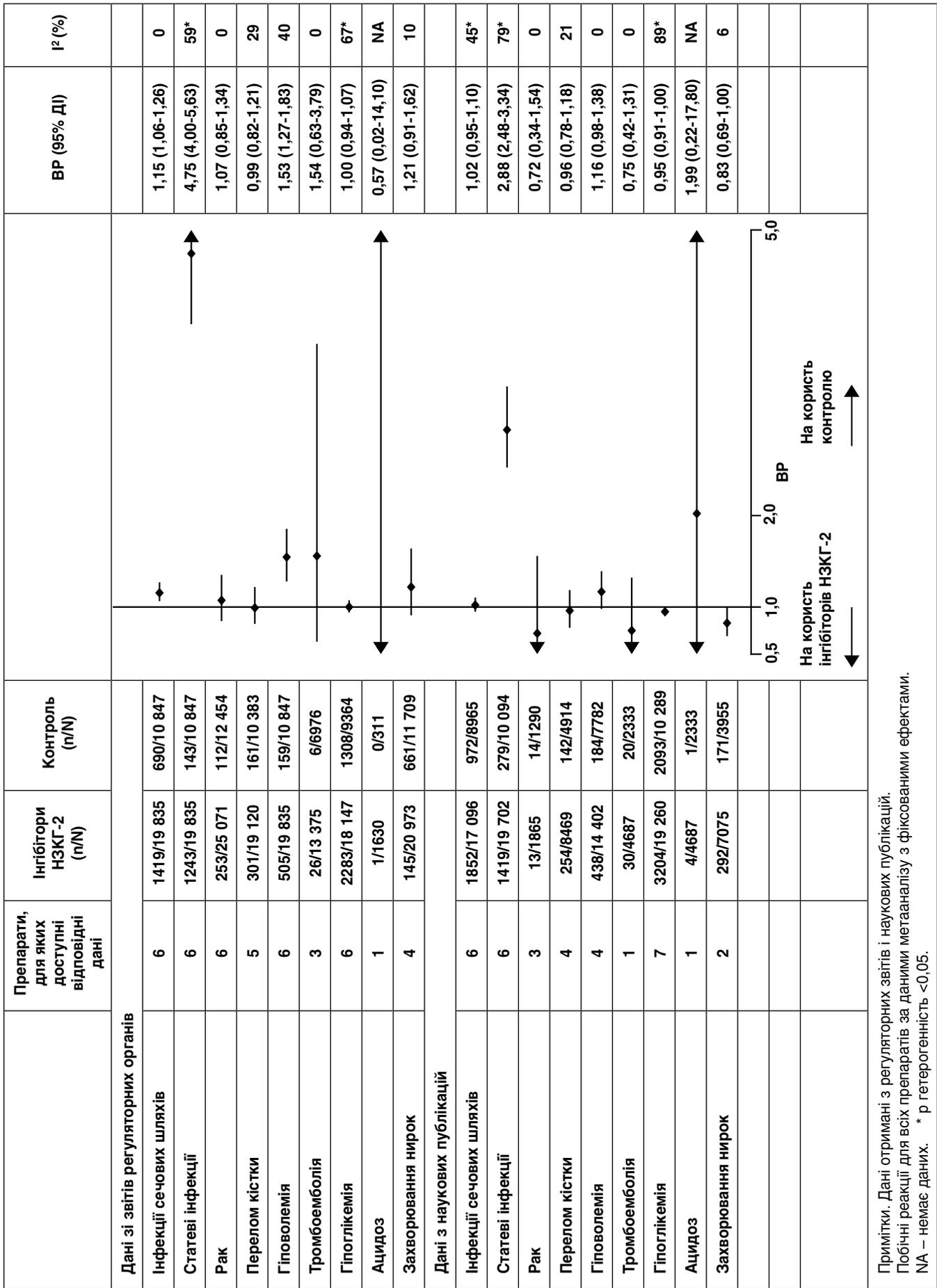


Рис. 1. Вплив інгібіторів НЗКГ-2 на серцево-судинні ускладнення, загалом і для кожного препарату



Примітки. Дані отримані з регуляторних звітів і наукових публікацій. Побічні реакції для всіх препаратів за даними метааналізу з фіксованими ефектами. NA – немає даних. \* р гетерогенність <0,05.

Рис. 2. Питання безпеки використання інгібіторів НЗКГ-2, загалом і для кожного препарату

**Чи є використання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи безпечним та сприятливим щодо прогнозу в пацієнтів зі стенозом аортального клапана?**

**Систематичний огляд і метааналіз**

**C. Andersson, J. Abdulla**

*European Heart Journal—Cardiovascular*

*Pharmacotherapy, 2017; 3: 21-27.*

*doi: 10.1093/ehjcvp/pvw027*

Дегенеративний стеноз аортального клапана (САК) пов'язують з атеросклеротичним ураженням серця, він є найбільш поширеною формою клапанної патології в західних країнах, особливо серед хворих похилого віку (за даними літератури, близько 2-7%). Захворювання асоціюється з достовірним погіршенням самопочуття й смертністю, особливо за наявності симптомів та ехокардіографічних ознак ремоделювання лівого шлуночка — ЛШ (у тому числі збільшення маси й дилатація ЛШ, поява систолічної дисфункції). Інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) запобігають ремоделюванню серця при різних патологічних станах, але їх ефективність та безпечність при аортальному стенозі не визначені. Автори представляють систематичний огляд і метааналіз, присвячені цьому питанню. Для роботи були вибрані 3 невеликі рандомізовані клінічні та 5 обсерваційних досліджень (дані з PubMed, EMBASE, Cochrane Library, опубліковані англійською мовою до 1 квітня 2016 року).

Кардіопротекторні властивості інгібіторів РАС на експериментальних моделях із перев'язкою висхідної аорти у тварин виявлено понад 20 років тому, але клінічний інтерес до цих результатів був незначним; відповідно, невеликою залишається й кількість рандомізованих досліджень за участю пацієнтів із САК. Разом із тим наявні клінічні роботи свідчать про безпечність та певні позитивні ефекти інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Так, Dalsgaard і співавт. у дослідженні за участю 44 пацієнтів із вираженим САК (діаметр <1 см<sup>2</sup>) показали, що 8-тижневе призначення трандолаприлу в дозі 2 мг не мало негативного впливу на толерантність до фізичних навантажень порівняно з плацебо, при цьому концентрація натрійуретичного пропептиду та кінцево-сistolічний об'єм ЛШ зменшувалися. Bull і співавт. опублікували результати 1-річного спостереження за безсимптомними

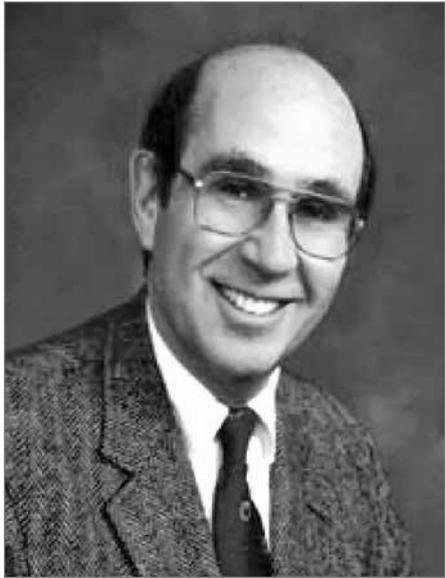
хворими з помірним/тяжким САК (n=100). Досліджуваний препарат — раміприл у дозі 10 мг/добу. Активна терапія супроводжувалася менш вираженою гіпертрофією та ремоделюванням ЛШ порівняно з плацебо. Chockalingam і співавт. продемонстрували, що інгібітор АПФ (еналаприл, відтитрований із 2,5 до 10 мг/добу) добре переноситься хворими на САК зі збереженою систолічною функцією й покращує їхній клінічний стан (у тому числі знижує функціональний клас за NYHA і симптоми за шкалою Borg), а також збільшує дистанцію ходьби під час 6-хвилинного тесту порівняно з плацебо. Разом із тим дослідження з використанням кандесартану не виявило позитивного впливу препарату на показники 6-хвилинного тесту з ходьбою після 6 міс лікування. Слід також зазначити, що отримані результати в цілому продемонстрували дуже помірний вплив інгібіторів РАС на артеріальний тиск пацієнтів (у середньому 2 мм рт. ст.), хоча індивідуальні показники істотно відрізнялися.

Загалом проведений аналіз засвідчив, що застосування інгібіторів РАС було безпечним і не супроводжувалося зростанням смертності (за відповідними даними, померли 576 із 3389 пацієнтів, які приймали інгібітори РАС, проти 1118 із 4384 пацієнтів із групи контролю; відносний ризик (ВР) 0,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-1,11; p=0,44). Використання інгібіторів РАС асоціювалося зі зменшенням потреби у хірургічних втручаннях для заміни аортального клапана (протезування клапана виконали 67 хворим із 2913, що приймали інгібітори РАС, проти 154 хворих із 3666 у контрольній групі; ВР 0,68; 95% ДІ 0,51-0,91; p=0,01).

Підсумовуючи, автори зазначають, що призначення інгібіторів РАС пацієнтам з аортальним стенозом видається безпечним, а також ефективним щодо зменшення потреби оперативного лікування. Проте ці дані отримані з літературних джерел і здебільшого ґрунтуються на матеріалах нерандомізованих, обсерваційних досліджень, а отже, мають серйозні обмеження й, відповідно, потребують проведення великих рандомізованих клінічних досліджень для остаточного визначення доцільності використання цих препаратів у хворих на САК.

*Переклала з англ. Ганна Лях ■*

# Арнольд Кац – наш выдающийся современник



Год назад современная медицина понесла серьезную утрату в лице выдающегося исследователя в области физиологии сердца и клинической кардиологии: 26 марта 2016 г. в возрасте 83 лет ушел из жизни Арнольд Кац – почетный профессор медицины и физиологии Дартмутского медицинского колледжа (ХанOVER, США).

Арнольд Кац родился в г. Чикаго 30 июля 1932 г. Его мать, выпускница Кливлендской консерватории, была учительницей игры на фортепиано. Отец Луис Кац – всемирно признанный кардиолог и исследователь, номинант премии Ласкера<sup>1</sup>, занимавший посты президента Американского общества физиологии и Американской ассоциации сердца. Получать профессиональное образование А. Кац начал с колледжа Чикагского университета и в 1952 г. получил степень бакалавра естественных наук. Здесь же он впервые присоединился к исследованиям физиологии и биохимии мышечной ткани, что впоследствии стало одним из основных направлений его научной деятельности. А уже

будучи студентом медицинской школы Гарвардского университета, он провел летние каникулы 1953-1954 гг. в лаборатории своего отца, где они вместе занимались исследованиями коронарного кровотока, функциональных объемов левого желудочка и энергетики сердца.

После получения диплома доктора медицины с отличием в 1956 г. молодой врач проходил интернатуру в Массачусетском главном госпитале. В этот период отличился тем, что опубликовал единственное в своем роде наблюдение аутохтонной вспышки эхинококкоза, объединив 79 клинических случаев, наблюдавшихся в Массачусетском главном госпитале, и 556 случаев, о которых докладывалось в других штатах. Эта статья интерна до сих пор цитируется в специализированной медицинской литературе. Но увлечение фундаментальными исследованиями преобладало, и Кац провел два года в лаборатории доктора С.В. Anfinsen в Национальном институте здоровья в г. Бетесда, где занимался химией белков. Работа по сепарации и анализу пептидов, опубликованная в 1959 г. в соавторстве с доктором Anfinsen, идентифицируется в медико-биологической базе данных Current Contents среди 200 самых цитируемых публикаций.

В 1959 г. Кац возвращается к резидентуре в Массачусетском главном госпитале. Вскоре выигрывает грант от Гарвардского университета в рамках международного обмена опытом для работы в течение года в Национальном кардиологическом госпитале Великобритании с доктором Полом Вудом. В Лондоне Кац проводит исследование фибринолиза при ишемической болезни сердца. Вместе с женой Филлис увлекается изучением истории медицины

<sup>1</sup> Американская премия в области медицинских наук, которую вручают с 1946 г. и рассматривают как «вторую Нобелевскую для США».

и публикует обзор описаний заболеваний сердца, сделанных в античных трудах Гиппократ.

Вернувшись в США в 1961 г., А. Кац начинает работу по изучению биохимии мышечного сокращения в качестве ведущего научного сотрудника Калифорнийского университета в г. Лос-Анджелес. Он был в числе первых исследователей, определивших роль тропомиозина, тропонина и кальция в регуляции взаимодействия между сократительными протеинами скелетных мышц и миокарда.

В 1964 г. Кац переезжает в г. Нью-Йорк для работы на должности доцента физиологии Колумбийского университета, где организует лабораторию по изучению регуляции сократимости сердца. Он описывает механизм участия ионов кальция во взаимодействии сократительных белков и начинает исследования роли кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулула в регуляции ионного потока, обеспечивающего релаксацию сердца. В 1967 г. Кац доказывает, что захват кальция саркоплазматическим ретикулулом кардиомиоцитов является достаточным по количеству и частоте, чтобы объяснить механизм релаксации здорового сердца.

В 1967 г. доктор Кац возвращается в Чикагский университет на должность адъюнкт-профессора медицины и физиологии, а в 1969 г. становится профессором кардиологии медицинской школы центра Маунт-Синай в г. Нью-Йорк. В 1972 г. он объясняет природу ишемической контрактуры («каменное сердце») формированием ригидных связей актина и миозина в условиях истощения АТФ. Именно в нью-йоркской лаборатории был открыт фосфоламбан – субстрат протеинкиназы А и медиатор кальциевой помпы саркоплазматического ретикулула (название было предложено его женой Филлис).

В 1975 г. А. Кац получает приглашение от Гейдельбергского университета и проводит год в Германии, изучая двусторонние потоки кальция через мембрану саркоплазматического ретикулула. Вернувшись в США, он в редакционной статье, написанной вместе со швейцарским профессором Н. Reuter, обобщает накопленные сведения о роли кальциевого гомеостаза в регуляции сократимости сердца и, в частности, указывает на токсические последствия избыточного накопления кальция в цитозоле, что позволило сформулировать терапевтическую концепцию блокады кальциевых каналов. Вскоре после этого блокаторы кальциевых каналов были внедрены в кардиологическую практику в США.

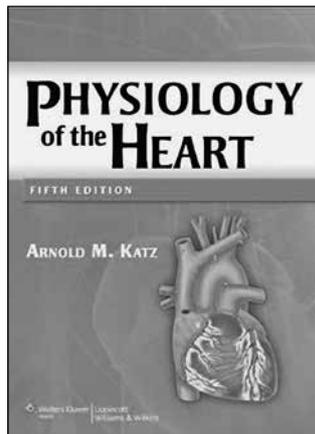
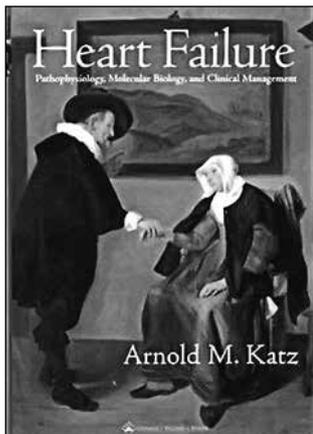
Исследовательская группа под руководством А. Каца впервые описала кальцийзависимые механизмы, лежащие в основе нарушений релаксации миокарда, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности (СН). Они доказали, что патологическая гипертрофия ассоциируется с замедленным наполнением левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, в то время как физиологическая гипертрофия у атлетов сопровождается нормальным или даже ускоренным наполнением. Это было логичное клиническое продолжение ранних экспериментальных работ, в которых Кац с коллегами показали различия нарушений внутриклеточного транспорта кальция при физиологической и патологической гипертрофии миокарда у крыс.

В 1980-х гг. лаборатория доктора Каца переместила фокус внимания на изучение роли липидов в изменении структуры и функции мембран, а также молекулярной структуры и состояний кальциевых каналов в миокарде и гладкомышечной ткани.

В 1990-х гг. профессор Кац снова сконцентрировал усилия на исследованиях СН, результаты которых связали клиническую кардиологию с фундаментальной наукой. Он предсказал, что инотропные препараты (стандарт лечения СН в то время) могут причинять вред, а длительное применение  $\beta$ -адреноблокаторов может принести пользу данной категории больных. Также доктор Кац первым высказал предположение о том, что положительные клинические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента могут отражать их антипролиферативный эффект, и установил, что кардиомиопатия, индуцированная гемодинамической перегрузкой, вносит вклад в ухудшение прогноза у пациентов с СН.

После выхода на пенсию в 1998 г. А. Кац еще долго работает профессором медицины и физиологии Дартмутской медицинской школы, где преподает базовые и клинические дисциплины. А с 2008 г. он также читает основной курс лекций по СН в Гарварде. На пенсии ученый возвращается и к своему давнему увлечению – изучению истории медицины.

За свою долгую карьеру А. Кац был членом множества академических обществ, включая Американское физиологическое общество, Американское общество фармакологии и экспериментальных лекарственных средств, Американское



химическое общество, Американское общество биохимии и молекулярной биологии и др. Широко известно его имя в медицинском сообществе: в составе Американской коллегии кардиологов в разное время он заведовал Коннектикутским отделением, входил в совет директоров, избирался в правление Американского общества клинических

исследований и был членом редакционного совета Журнала клинических исследований, а также входил в различные комитеты и рабочие группы по исследованиям в области кардиологии Национального института здоровья США. Доктор Кац был первым редактором Журнала молекулярной и клеточной кардиологии (The Journal of Molecular and Cellular Cardiology) – официального издания Международного общества исследований сердца, а также возглавлял американское отделение этого общества.

А. Кац опубликовал более 400 статей и был редактором более 15 книг. Его первая книга «Физиология сердца» (Physiology of the Heart) выдержала 5 переизданий, а «Сердечная недостаточность: патофизиология, молекулярная биология, клинические подходы» стала настольным пособием для многих кардиологов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов** ■

# Календар подій

29 квітня – 2 травня,  
м. Париж, Франція

**Щорічний конгрес Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів**  
Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

26-28 травня,  
м. Рим, Італія

**Європейський конгрес із серцево-судинної фармакотерапії**  
Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

16-19 червня,  
м. Мілан, Італія

**27-й Європейський форум з артеріальної гіпертензії та серцево-судинного захисту**  
Інформація: <http://www.esh2017.eu>

27-30 серпня,  
м. Барселона, Іспанія

**Щорічний конгрес Європейського товариства кардіологів**  
Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

16-17 вересня,  
м. Даллас, США

**21-й Щорічний форум Американського товариства із серцевої недостатності**  
Інформація: [www.hfsa.org](http://www.hfsa.org)

20-22 вересня,  
м. Київ, Україна

**XVIII Національний конгрес кардіологів України**  
Інформація: [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)