

# СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

HEART FAILURE & COMORBIDITIES

УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Перспективні напрями в лікуванні гострої та хронічної СН

Дисфункція протезованих клапанів серця: діагностичні аспекти

Програма «PROSTIR без інсульту» в Україні

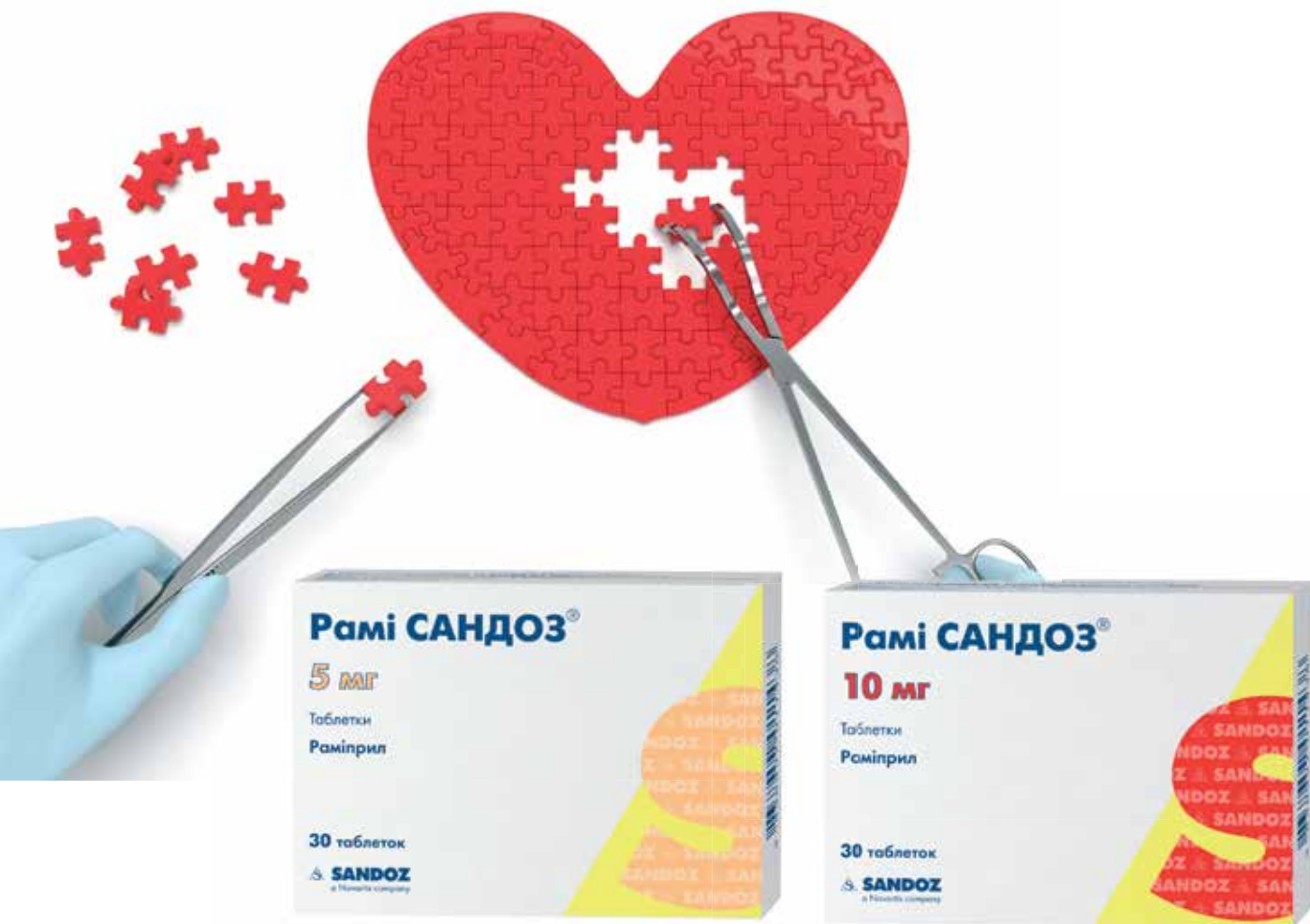
Складна кардіальна коморбідність у похилому віці: клінічне спостереження



№ 1 ♦ Квітень 2018

Український науково-практичний журнал  
для лікарів з проблем СН

# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ НИРОК



- 🧩 Доведена ефективність препарату<sup>3</sup>
- 🧩 Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- 🧩 Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- 🧩 Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: что действительно важно для клинической практики А.В. Хапалюк Лечебное дело №6(16)-2010 ст 54-62. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. Мається на увазі доведена біоеквівалентність препарату Рамі Сандоз® оригінальному препарату.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: Приймається 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивитися повну інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-15-PAM-PEЦ-1217

# 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)

**К.В. Руденко** (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 12.04.18  
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.*

**ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ**

Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности

*А.Е. Березин*

5

**КАЛЕНДАР ПОДІЙ**

17

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ**

Ехокардіографічна діагностика дисфункції протезованих клапанів серця як можливої причини серцевої недостатності

*Ю.А. Іванів*

18

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ**

ИАПФ при сердечно-сосудистой патологии: рамиприл как доказательная модель

*Л.Г. Воронков*

25

**НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

31

**ОГЛЯД**

Современное состояние проблемы миокардитов

*Д.В. Рябенко*

36

Рак у пациентов с сердечной недостаточностью: известные факты и пробелы в знаниях

47

**ПОДІЇ**

67-ма щорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів (10-12 березня): що нового по проблемі серцевої недостатності?

43

**КОМОРБІДНІ СТАНИ**

До питання раціональної антикоагулянтної терапії для профілактики інсультів у пацієнтів із фібриляцією передсердь

*В.М. Коваленко, О.С. Сичов, О.М. Пархоменко, Л.Г. Воронков та ін.*

54

**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

Жирова дисплазія правого шлуночка та некомпактність міокарда лівого шлуночка в пацієнтки похилого віку з хронічною стабільною ішемічною хворобою серця

*Л.П. Паращенко, Г.Є. Дудник, С.В. Федьків, Є.Б. Єршова та ін.*

58

**СТОРІНКА СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ**

Применение нейрогуморальных модуляторов в лечении пациентов с сердечной недостаточностью: практические рекомендации

69

# Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности

**А.Е. Березин**

Запорожский государственный медицинский университет

Сердечная недостаточность (СН) остается потенциально фатальной стадией прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний и отличается увеличивающейся распространенностью, высокой социальной значимостью и огромной финансовой нагрузкой на ресурсы системы здравоохранения [82]. Масштаб проблемы СН в развитых странах мира настолько велик, что в последние десятилетия о ней говорят как об эпидемии, поглощающей как минимум половину всех экономических ресурсов, затраченных на первичное обращение и госпитализацию [16]. Несмотря на то что в развитых странах мира не менее 3% всех госпитализаций непосредственно связаны с впервые выявленной или прогрессирующей острой СН [12], ежегодный показатель смерти от острой СН и острой декомпенсации хронической СН (ХСН), по данным EuroHeart Failure Survey II, колеблется в пределах 16-23% [35]. С учетом смерти от кардиогенного шока этот показатель возрастает до 53% [55]. Около 50-57% всех пациентов с ХСН погибают в течение первых 5 лет после верификации диагноза [37]. При этом среди пациентов в возрасте старше 75 лет этот показатель превышает 10% и продолжает прогрессивно увеличиваться [47, 64].

Несмотря на достаточно подробно разработанную концепцию профилактики, диагностики и лечения острой и хронической СН, большинство рекомендаций, созданных национальными медицинскими обществами с высокой научной репутацией, посвящены именно ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%) (СНснФВ), тогда как возможности различных фармакологических стратегий для СН со средней ФВ ЛЖ (40-49%) (СНсрФВ) и сохраненной ФВ ЛЖ (50-59%) (СНсохрФВ) продолжают

уточняться и широко дискутируются [72, 93]. Более того, различные фенотипы СН отличаются друг от друга не только этиологическим спектром, особенностями клинического статуса, скоростью естественной эволюции, показателями смертности/летальности, но и подходами к стратификации риска, диагностике и лечению (рис. 1).

Фенотипы СН	Пожилый возраст	Мужской пол	Смертность	АГ	ИБС	ИАПФ	АРА	АРИН	β-АБ	АМКР
СНснФВ (<40%)	+	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СНсохрФВ (≥50%)	+++	+	++	+++	+	x	+++	?	x	+++
СНсрФВ (40-49%)	++	+	++	+++	++	?	+++	?	?	+++

**Рис. 1. Фенотипы СН:**

**различия в оценке прогноза и подходах к лечению**

Примечания. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АРИН – антагонисты рецепторов ангиотензина II / ингибиторы неприлизина; β-АБ – β-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Действующие клинические рекомендации рассматривают инициальное стандартное симптоматическое лечение острой и хронической СН с помощью диуретиков, вазодилататоров и инотропных агентов как временную меру для реверсии клинических симптомов СН (утомляемость, одышка, отеки, другие признаки ретенции жидкости) и достижения СН клинической/

гемодинамической стабилизации и эволюционного состояния [72]. Однако подобный подход, основанный на улучшении клинического статуса пациентов с СН, мало влияет на выживаемость и риск повторной госпитализации [40]. Улучшение клинических исходов достигается путем дополнительного назначения адекватных доз ИАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ и АМКР [17, 39, 40]. Тем не менее для многих клинических ситуаций, связанных с прогрессированием СН, именно коморбидные состояния, включая сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, ожирение, гиперурикемию, гипотиреоз, АГ, в значительной мере определяют эффективность фармакологического лечения различных фенотипов СН [10, 79]. Все это создает необходимость поиска новых путей эффективного лечения острой и хронической СН, принципы которых представлены на рисунке 2.

Настоящий обзор литературы посвящен обсуждению перспективных направлений медикаментозного лечения различных фенотипов СН.

### Нестероидные АМКР

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) посредством альдостеронового сигнального механизма осуществляется через специфические МКР. Последние широко представлены в различных эпителиальных, эндотелиальных и мезенхимальных тканях, а также кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, клетках эпителия канальцев нефрона, нейронах, макрофагах и адипоцитах. МКР опосредуют огромное количество специфических

эффектов клеточного типа, многие из которых не связаны с векторным переносом ионов солей и воды [54]. МКР, как и другие стероидные рецепторы, представляют собой активируемый лигандом ядерный фактор транскрипции, который регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, опосредующие его функцию через универсальные клеточные сигнальные пути (Akt/PIP3/STAT). Несмотря на то что последние установлены, механизмы, с помощью которых МКР активируются стероидами, не вполне ясны. Неактивные МКР, предназначенные для транскрипционной функции, связаны с белками-шаперонами, которые удерживают рецептор в конформации, подходящей для связывания лиганда, и находятся в неактивном состоянии, в основном в цитоплазме [28]. После активации МКР транслоцируются в ядро, где образуют димеры и рекрутируют транскрипционные кофакторы с образованием комплекса транскрипции с элементами ответа ДНК-гормона с целью инициировать транскрипцию специфических эффекторных белков [96]. Эта сигнальная система играет фундаментальную роль в ремоделировании сердца и сосудов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая СН [8].

Доказательства роли хронической блокады МКР при ХСН представлены только для первой (спиронолактон) и второй (эплеренон) генерации этого класса веществ и касаются их способности снижать смертность и потребность в повторных госпитализациях у пациентов с СНснФВ. Это нашло свое отражение в действующих рекомендациях по профилактике и лечению СН (класс



Рис. 2. Перспективные направления фармакологического лечения острой и хронической СН



рекомендаций IA), в то время как роль представителей третьей генерации АМКР (финеренон) в лечении СН не установлена и требует детального изучения. В отличие от стероидных АМКР (спиронолактон, эплеренон), финеренон представляет собой дигидропиридиновый дериват с крайне высокой специфичностью к МКР и низкой аффинностью к прогестероновым, глюкокортикоидным и андрогенным рецепторам. В этом контексте предполагается, что большая селективность финеренона может благоприятно сказаться на частоте ожидаемых нежелательных эффектов, свойственных всему классу АМКР: гинекомастии, гиперкалиемии и снижении почечной функции. По крайней мере, в экспериментальных исследованиях финеренон превосходил эплеренон по способности повышать диурез, уменьшать гипертрофию миокарда, снижать циркулирующий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и степень протеинурии [7]. Более того, в анимационной модели финеренон намного лучше, чем эплеренон, предотвращал ремоделирование сердца после инфаркта миокарда (ИМ) [43].

В клинических условиях получены доказательства достаточно высокой безопасности и хорошей переносимости финеренона у пациентов с хронической СНснФВ [70]. В последующем в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARTS-HF (Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study – Heart Failure) финеренон в дозе 5-10 мг/сут оказался эффективнее спиронолактона в дозе 25-50 мг/сут по способности снижать концентрацию NT-proMНУП у больных с хронической СНснФВ (n=392). Необходимо отметить, что частота возникновения гиперкалиемии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже в группе финеренона, чем в группе спиронолактона [69]. Таким образом, если оценивать только суррогатные конечные точки, можно предположить, что финеренон имеет существенные преимущества перед АМКР первой (спиронолактон) и второй (эплеренон) генерации, что требует подтверждения в условиях более крупных РКИ.

### Уродилатин

Уродилатин является одним из представителей семейства эндогенных НУП, широко представленных в различных биологических жидкостях [9]. К настоящему времени идентифицированы несколько типов НУП, а именно: предсердный (тип А – ПНУП), мозговой (тип В – МНУП), васкулярный (тип С – СНУП),

D-тип НУП и уродилатин. МНУП, ПНУП и уродилатин проявляют свой биологический эффект путем кооперации со специфическим ПНУП-рецептором 1 типа [9]. Последний активируется гуанилат-циклазным сигнальным механизмом и обеспечивает вазодилатацию, стимуляцию диуреза, снижение продукции ренина, катехоламинов, а также люситропный (улучшение релаксации миокарда. – Прим. ред.), антипролиферативный и антимиотический эффекты [9]. Уродилатин синтезируется в эпителии тубулярного аппарата нефрона в ответ на повышение локальной концентрации натрия, оказывая непосредственное диуретическое действие через ингибирование резорбции соли и воды в проксимальном отделе нефрона, дилатацию приводящей артериолы и констрикцию отводящей артериолы, что оказывает регулирующее влияние в отношении СКФ. Циркулирующий уровень уродилатина, как и других представителей семейства НУП, находится под контролем эндопептидаз, а клиренс зависит от экспрессии ПНУП-рецепторов 1 и 3 типов. Таким образом, эндогенные эффекты уродилатина выглядят достаточно привлекательно с точки зрения их модуляции у пациентов с острой и хронической СН, поскольку затрагивают ключевые аспекты патогенеза этого заболевания.

Действительно, в экспериментальных и клинических условиях получены доказательства кардио- и ренопротекторных качеств уродилатина [4]. Так, в ранних исследованиях II фазы внутривенное введение синтетического уродилатина (уларитид) как здоровым лицам, так и пациентам с острой декомпенсацией СН способствовало существенному снижению системного артериального давления (АД), легочного капиллярного давления и периферического сосудистого сопротивления на фоне повышения ударного объема и сердечного индекса, диуреза и натрийуреза [19, 22, 41]. В исследованиях SIRIUS (Safety and efficacy of an Intravenous placebo-controlled Randomized Infusion of Ularitide in a prospective double-blind Study in patients with symptomatic, decompensated chronic heart failure) I и II в широком диапазоне доз (от 7,5 до 30 нг/кг/мин) при 24-часовой внутривенной инфузии синтетический аналог уродилатина не только способствовал снижению легочного капиллярного давления, но и достоверно чаще по сравнению с плацебо приводил к улучшению клинического состояния, реверсии диспноэ, снижению потребности в дополнительной диуретической терапии, повышению сердечного индекса и реверсии циркулирующего уровня ПНУП и тропонина Т [58-60]. Тем не менее

при проведении специально спланированного РКИ III фазы TRUE-AHF (TRial of Ularitide's Efficacy and safety in patients with Acute Heart Failure) не было получено доказательств, касающихся существования преимуществ длительной 48-часовой инфузии синтетического аналога уродилатина в дозе 15 нг/кг/мин у пациентов с острой декомпенсацией СН (n=2152) в отношении кардиоваскулярной смертности и смерти от СН [67]. Результаты РКИ TRUE-AHF близки к таковым РКИ ASCEND-HF, которые также не продемонстрировали преимуществ рекомбинантного человеческого МНУП несеретида при острой СН в краткосрочной перспективе, хотя фармакотерапевтический профиль обоих препаратов позволял надеяться на благоприятные изменения в выживаемости больных при длительном наблюдении [53].

### Цендеритид

Ранее в ряде РКИ рекомбинантный человеческий МНУП несеретид продемонстрировал противоречивые результаты в лечении пациентов с острой декомпенсацией ХСН [66, 77]. Многие исследователи отмечали, что широкий спектр нежелательных побочных эффектов препарата существенно превосходит его терапевтический потенциал [74, 90]. Начиная с 2001 года, когда Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило использование несеретида для лечения острой СН и острой декомпенсации ХСН, продолжают накапливаться данные о нефротоксичности этого препарата на фоне тенденции к повышению смертности. Они нашли свое подтверждение в результатах РКИ ASCEND-HF [71]. В целом эти данные привели к высокой доле скептицизма, касающейся потенциала рекомбинантных НУП в лечении пациентов с острой СН.

Новые возможности появились после синтеза цендеритида – человеческого СНУП, который обладал способностью реализовывать свой фармакологический эффект через активацию гуанилатциклазных рецепторов двух типов – А и В [18]. Кроме того, препарат проявлял чрезвычайно высокую аффинность к рецептору ПНУП 2 типа, благодаря чему в меньшей мере, чем несеретид, индуцировал системную вазодилатацию и гипотензию, негативно влияющую на почечный кровоток и диурез. В экспериментальных условиях цендеритид продемонстрировал антифибротический и ренопротекторный эффекты. В клинических

исследованиях I фазы была обнаружена способность препарата улучшать системную гемодинамику и почечный кровоток. В последующем у пациентов с ишемической острой СН и острой декомпенсацией ХСН цендеритид уменьшал потребность в механической инотропной поддержке существенно лучше, чем плацебо. Вместе с тем снижения риска наступления смертельного исхода на фоне использования препарата в первые 48 ч острой СН получено не было.

### Комбинация сакубитрил + валсартан (LCZ696)

Сегодня на рынке присутствует фиксированная комбинация ингибитора неприлизина сакубитрила и АРА валсартана. Неприлизин представляет собой эндогенный фермент, основная биологическая роль которого сводится к деградации широкого спектра биологических пептидов, включая НУП и амилоидозависимые протеины. Результатом этого эффекта является повышение циркулирующего уровня вазоактивных НУП в крови.

Фиксированная комбинация сакубитрила и валсартана – первый представитель нового класса лекарственных средств, созданных для лечения ХСН. Препарат получил одобрение FDA после досрочного завершения РКИ PARADIGM-HF, в котором оценивалась эффективность и безопасность его применения у пациентов (n=8442) с хронической СНснФВ (первоначально <40%, а затем в ходе проведения рандомизации эта величина была снижена до ≤35%) и повышенной концентрацией МНУП. В качестве препарата сравнения использовался ИАПФ эналаприл. Согласно полученным данным применение комбинации сакубитрил + валсартан позволило снизить риск внезапной смерти на 20%, вероятность первичной и повторной госпитализации – на 21 и 23% соответственно по сравнению с эналаприлом [80]. При этом профиль безопасности комбинации был сходным с таковым эналаприла. Исследователи полагают, что улучшение клинических исходов при терапии ХСН, основанной на двойной блокаде РАС и неприлизина, может быть связано с реверсией кардиального фиброза и гипертрофии миокарда, улучшением функции эндотелия и уменьшением биомеханического миокардиального стресса. Кроме того, сакубитрил, вероятно, обладает самостоятельным кардио- и ренопротекторным эффектом.

Еще одним предметом обсуждения в научных дискуссиях стали опасения о возможно высокой ожидаемой частоте ангионевротического отека



вследствие двойной блокады РАС и неприлизина. Действительно, в РКИ наблюдался достоверно более высокий риск возникновения этого потенциально фатального осложнения на фоне применения ингибиторов АПФ и неприлизина, чем при приеме ИАПФ. Вместе с тем предварительные данные позволяли считать, что комбинация сакубитрила и валсартана может быть существенно безопаснее омапатрилата. Хотя номинально частота возникновения ангионевротического отека в группе пациентов, получавших данную комбинацию в РКИ PARADIGM-HF, была выше, чем в группе ИАПФ эналаприла (19 случаев по сравнению с 10 случаями соответственно), эти побочные явления не были угрожающими для жизни и не требовали специального лечения, кроме отмены терапии. На этапе включения в исследование около 20% пациентов были исключены из групп эналаприла или комбинации сакубитрила и валсартана вследствие различных причин, среди которых >50% (n=1138) были связаны именно с возникновением нежелательных эффектов лекарственных средств [93].

Поскольку неприлизин является одним из энзимов, вовлекаемых в деградацию и последующий клиренс протеинов амилоида, существовала гипотетическая опасность повышения риска системного амилоидоза. Для пациентов с ХСН одним из компонентов амилоида могут стать концевые фрагменты НУП. Формирующийся в этом случае амилоид проявляет тропность к мозговой ткани, локализуясь преимущественно в префронтальной коре и ядрах промежуточного мозга. Насколько этот процесс ответственен за возникновение когнитивных нарушений, ослабление функции запоминания и прогрессирования деменции, не вполне понятно. Однако в РКИ PARADIGM-HF не было обнаружено каких-либо негативных эффектов длительной двойной блокады РАС и неприлизина у пожилых лиц с ХСН [93].

В целом оказалось, что комбинация сакубитрил + валсартан может заменить терапию на основе ИАПФ эналаприла в качестве золотого стандарта лечения СНснФВ. Данных о клинической эффективности нового препарата у пациентов с другими фенотипами ХСН пока не получено. Однако согласно результатам РКИ II фазы PARAMOUNT-HF у больных с ХСН (n=301) и сохраненной ФВ ЛЖ 12-недельное использование комбинации сакубитрил + валсартан способствовало большему снижению концентрации

NT-proMНУП, чем применение валсартана. В отличие от МНУП, NT-proMНУП не является субстратом для неприлизина, и в этом контексте полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии сакубитрила + валсартана в отношении миокардиального биомеханического стресса и кардиоваскулярного ремоделирования [80]. Клиническая значимость полученных данных в настоящее время оценивается в РКИ PARAGON-HF, основанном на анализе клинических исходов 4300 больных с хронической СНсохрФВ [83].

### Стимуляция солубилизированной гуанилатциклазы

Модулирование биологических эффектов оксида азота (NO) выглядит достаточно привлекательно с точки зрения превенции возникновения и прогрессирования дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, рассматривается в качестве важнейшего механизма формирования кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений, включая СН. Установлено, что биодоступность NO при СН зависит от снижения синтеза последнего, повышения его деградации вследствие оксидативного стресса и нарушений в системе регуляции его синтеза [2, 3]. Принимая во внимание эти факты, традиционные подходы, касающиеся использования доноров NO в виде нитратов или производных сидномина, не затрагивающие основные причины снижения биодоступности NO, выглядят малопривлекательно и отличаются низкой клинической эффективностью. Альтернативным подходом является модулирование активности NO-зависимой солубилизированной (растворимой) гуанилатциклазы [84]. Действительно, прогрессирование СН тесно ассоциируется со снижением активности солубилизированной гуанилатциклазы, уменьшением тканевой перфузии и увеличением периферического сосудистого сопротивления на фоне дефицита циркулирующего NO и оксидативного стресса. Предполагают, что поддержка активности солубилизированной гуанилатциклазы может стать достаточно эффективным методом предотвращения кардиального и васкулярного ремоделирования, развивающегося вследствие аккумуляции внеклеточного матрикса, фиброза, ишемического/реперфузионного миокардиального повреждения, биомеханического стресса, а также апоптоза кардиомиоцитов и митохондриальной дисфункции [44]. Вероятно, эти эффекты могли бы быть потенцированы ИАПФ или АРА, учитывая потенциальную синергичность фармакологического действия в отношении принципиальных молекулярных мишеней [33].

Синтезированная к настоящему времени группа лекарственных препаратов (цинацигуат, риоцигуат, верицигуат), молекулярной мишенью которых является солибилизованная гуанилатциклаза, демонстрирует широкий спектр прямых и непрямых кардиоваскулярных и ренальных эффектов (стимуляция диуреза, снижение пред- и постнагрузки, легочного капиллярного давления, повышение насосной функции миокарда), которые могли бы быть полезны при лечении различных фенотипов СН [62]. Один из них – риоцигуат – уже одобрен для лечения легочной АГ в ряде стран [34]. Тем не менее наиболее серьезным ограничением для их широкого применения по показанию СН является системная постуральная гипотензия, иногда крайне выраженная [33]. В раннем неконтролируемом исследовании цинацигуат (известный также как BAY58-2667) способствовал достоверному снижению давления наполнения ЛЖ и регрессии диспноэ у пациентов с острой СН [62]. Системная гипотензия отмечалась исследователями как наиболее частый нежелательный побочный эффект. В последующем в программе COMPOSE, включающей в себя три РКИ с различными вариантами дозирования цинацигуата пациентам с острой СН, не было подтверждено благоприятного эффекта препарата в отношении тяжести и реверсии диспноэ, улучшения клинического статуса больных и повышения контрактильной способности миокарда ЛЖ. В связи с этим все три РКИ были преждевременно завершены [32].

В двойном слепом РКИ IIb фазы LEPHT (Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial) риоцигуат продемонстрировал свою способность увеличивать контрактильные качества миокарда и снижать легочное сосудистое сопротивление у больных с легочной АГ (n=201), индуцированной систолической дисфункцией ЛЖ [76]. При этом препарат не оказывал существенного влияния на легочное АД. Учитывая, что легочная АГ является более частой находкой у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ, представляет клинический интерес перспектива улучшения результативности лечения именно этого фенотипа заболевания. В РКИ VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) и SOCRATES-PRESERVED (Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED ejection fraction) тестировалась гипотеза о возможности улучшения клинических исходов у пациентов с хронической СНсохрФВ при добавлении

к стандартной терапии верицигуата [6, 24]. Анализ полученных данных показал, что в группе верицигуата имело место более существенное снижение циркулирующего уровня NT-проМНУП и объема левого предсердия, чем в группе традиционного лечения. При этом частота возникновения системной постуральной гипотензии оказалась невысокой [27]. В этом контексте, вероятно, требуются более масштабные РКИ с оценкой твердой клинической конечной точки, чтобы более детально оценить перспективы нового класса веществ в лечении различных фенотипов СН.

### Серелаксин

Серелаксин представляет собой рекомбинантный аналог эндогенного человеческого пептида релаксина-2, относящегося к семейству релаксинов RXFP1 (Relaxin Family Peptide Receptor 1), оказывающих непосредственный вазодилатирующий эффект через стимуляцию мембран-ассоциированных G-протеин-кооперированных рецепторов [91]. Последние широко представлены в эндотелии, миокарде, тубулярном аппарате нефрона и мозге. Релаксины играют важную роль в гемодинамической адаптации организма женщины к беременности [21]. Повышение концентрации релаксинов в крови обеспечивает повышение гломерулярной фильтрации как за счет увеличения эффективного кровотока через гломерулярный аппарат, так и вследствие потенцирования локального вазопрессорного эффекта ангиотензина II в отношении отводящей артериолы. Кроме того, релаксины способствуют увеличению минутного объема кровообращения, непосредственно влияя на повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема. Установлено, что эти пептиды способны активировать быстрые сигнальные пути (АМПК-АКТ), приводящие к экспрессии NO-синтазы, а также ряд сигнальных путей замедленного типа (ALK-5/Smad2/3), способствующих стимуляции рецептора эндотелина типа В и экспрессии проангиогенных факторов роста и матриксных металлопротеиназ (стромелизина и желатиназ) [5, 48, 95]. Таким образом, модулируя эндогенные вазодилатирующие эффекты, релаксины способны потенцировать диурез и предотвращать кардиоваскулярное ремоделирование без негативного влияния в отношении системного АД. Эти качества релаксинов выглядели вполне привлекательно и укладывались в концепцию лечения острой СН, что и привело к созданию рекомбинантного аналога эндогенного человеческого пептида релаксина-2 – серелаксина [63].

# Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ»

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



передплатний індекс – 49291

В клинических условиях серелаксин изучался в специально спланированном двойном слепом РКИ Pre-RELAX-AHF, в которое были включены 92 234 пациента с острой СН. Больные получали 48-часовую внутривенную инфузию серелаксина в диапазоне четырех доз (10-250 мкг/кг/сут) или плацебо. В качестве критериев включения использовались наличие клинических признаков острой СН, уровень систолического АД >125 мм рт. ст., СКФ 30-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Анализ полученных данных показал, что на фоне инфузии серелаксина имела место реверсия выраженности одышки и других признаков прогрессирования дисфункции ЛЖ, что способствовало сокращению времени пребывания пациентов в отделении неотложной помощи, уменьшению частоты смертельных исходов вследствие кардиоваскулярных причин и СН, а также частоты повторной госпитализации через 60 сут после выписки из стационара [88]. Результаты выглядели оптимистично, что повлекло за собой проведение нового РКИ III фазы RELAX-AHF. В исследовании участвовали 1161 пациент с острой СН, которые получали серелаксин (30 мг/кг/сут в виде 48-часовой инфузии) или плацебо [86]. Пациенты рандомизировались в одну из двух групп наблюдения в пределах 18 ч после возникновения первых признаков острой СН или острой декомпенсации ХСН. Критериями включения были систолическое АД >125 мм рт. ст., СКФ 30-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие одышки в состоянии покоя, признаки «перегрузки» малого круга на рентгенограмме, а также увеличение концентрации МНУП в крови. Серелаксин подтвердил свою способность существенно уменьшать выраженность одышки у пациентов с острой СН, однако препарат не влиял на показатели смертности и потребность в повторных госпитализациях в краткосрочной перспективе (в пределах 60 сут) [86]. Тем не менее показатель общей смертности через 180 сут после выписки из стационара был достоверно меньше в группе серелаксина, чем в группе плацебо (отношение шансов, ОШ 0,63; 95% доверительный интервал, ДИ 0,43-0,93; p=0,02). Снижение частоты кардиоваскулярной смерти через 180 сут после выписки также было обнаружено в группе серелаксина. Интересно, что улучшение клинических исходов не зависело от фенотипа СН и регистрировалось у пациентов с СНснФВ и СНсохрФВ [25]. При этом инфузия серелаксина приводила к выраженному снижению содержания в плазме крови МНУП, тропонина Т и креатинина на фоне уменьшения

величины легочного капиллярного давления и увеличения суточного диуреза [56, 73]. Кроме того, оказалось, что серелаксин одинаково эффективен как у пациентов с фибрилляцией предсердий, так и у больных с синусовым ритмом [23]. Однако исследователи обнаружили снижение частоты мозгового инсульта в группе пациентов с фибрилляцией предсердий и острой СН, получавших лечение серелаксином [23].

Можно согласиться с тем, что ученые расценили результаты Pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF как впечатляющие и обнадеживающие, поэтому следующее РКИ RELAX-AHF-2 было встречено с высокой долей оптимизма [89]. В это РКИ планируется включить 6800 больных с острой СН, распределив их в группы 48-часовой внутривенной инфузии серелаксина (30 мкг/кг/сут) или плацебо. Первичными конечными точками РКИ заявлены кардиоваскулярная смерть через 180 сут после начала терапии или клинические признаки прогрессирования СН. В качестве вторичных конечных точек будут проанализированы показатели общей смерти, комбинированный показатель общей + кардиоваскулярной смерти, частота повторной госпитализации через 180 сут и общая продолжительность нахождения в стационаре. Исследование планируется завершить в 2018 году. Кроме RELAX-AHF-2, запланированы и выполняются RELAX-AHF-EU и RELAX-AHF-ASIA. Первое представляет собой открытую ветвь РКИ RELAX-AHF, в которой продолжается наблюдение за пациентами с острой СН (n=2685), получающими лечение серелаксином дополнительно к стандартной терапии. Первичной конечной точкой исследования является кардиоваскулярная смерть через 180 сут после начала терапии. РКИ RELAX-AHF-ASIA основано на наблюдении за 1520 больными с острой СН, получающими терапию серелаксином или плацебо дополнительно к стандартному лечению на протяжении 48 ч. Первичной конечной точкой РКИ служит реверсия симптомов острой СН, которая оценивается по динамике тяжести одышки на протяжении 48 ч наблюдения. Результаты обоих исследований будут доступны к концу 2018 года.

### Алискирен

Первые прямые ингибиторы ренина (ПИР: эналкирен, ремикирен, занкирен) были синтезированы в середине 70-х годов прошлого века, а клинические результаты, касающиеся их использования у здоровых добровольцев и пациентов



с АГ, стали доступны с конца 1980-х годов. Ученые столкнулись с рядом трудностей, связанных с чрезвычайно низкой биодоступностью ПИР в желудочно-кишечном тракте (<2%), коротким периодом полужизни и низкой стабильностью компонентов в таблетированной форме, что существенно ограничивало терапевтический потенциал ПИР вообще [1]. Прорыв произошел после синтеза алискирена, представляющего собой непептидный низкомолекулярный ПИР для перорального приема.

Препарат не оказывает дополнительного ингибирующего влияния на другие аспартатные пептидазы, такие как катепсин D и пепсин, ни в экспериментальных, ни в клинических условиях [94]. К тому же алискирен в значительной степени блокирует секрецию ренина даже в относительно низких дозах и в условиях ограниченной биодоступности. Алискирен способен аккумулироваться в секреторных гранулах, которые содержат ренин, снижая активность последнего, а также приводить к дозозависимому связыванию плазменного проренина [46]. Алискирен препятствует связыванию ренина и проренина на специфических рецепторах [78], тормозит продукцию ангиотензина II за счет ренин-зависимых и ренин-независимых механизмов [29]. Таким образом он предотвращает реализацию феномена «ускользания», характерного для остальных препаратов, блокирующих РАС, включая ИАПФ и АРА [2].

Ранние исследования первой и второй фазы показали, что препарат способствует эффективной блокаде РАС и дозозависимому предотвращению повышения уровня системного АД и периферического сосудистого сопротивления, приводя почти к 80% редукции исходной концентрации ренина и ангиотензина II [65].

Для участия в РКИ ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) были отобраны 320 пациентов с манифестной СН, получавших алискирен или плацебо дополнительно к традиционной терапии. Анализ результатов показал, что плазменное содержание МНУП в группе алискирена снизилось в большей степени, чем в группе плацебо. Это ассоциировалось с более существенной редукцией выраженности митральной регургитации, улучшением профиля трансмитрального кровотока и снижением конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов, получавших алискирен. Учитывая благоприятные результаты РКИ ALOFT, решение вопроса о влиянии

препарата на твердые конечные точки у пациентов с СН было адресовано РКИ ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimise Outcomes in Patients with HEart Failure) и ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes).

В РКИ III фазы ALTITUDE принимали участие 8561 пациент с СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или хронической болезнью почек. Участники получали алискирен или плацебо дополнительно к ИАПФ или АРА. РКИ было остановлено преждевременно из-за проблем с безопасностью (повышение частоты гиперкалиемии, гипотензии и терминальной почечной дисфункции) и отсутствия существенного клинического эффекта [68]. Следует отметить, что среди участников этого РКИ отмечалась очень небольшая доля лиц с документированной ХСН. В РКИ III фазы ASTRONAUT приняли участие пациенты с острой декомпенсацией ХСН (n=1639), получавшие лечение алискиреном или плацебо дополнительно к стандартной терапии [31]. Авторы исследования пришли к заключению, что алискирен по сравнению с плацебо способствовал незначительному снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации вследствие СН на протяжении 6 мес (первичная конечная точка) и 12 мес (вторичная конечная точка) после выписки из стационара. Анализ в подгруппах показал наличие дополнительных преимуществ у пациентов с СД 2 типа, получавших лечение алискиреном, по сравнению с плацебо [50]. В РКИ II фазы ATMOSPHERE было проведено прямое сопоставление эффективности монотерапии алискиреном (300 мг/сут) и ИАПФ эналаприлом (10 мг 2 р/сут), а также их комбинации в когорте 7016 больных с ХСН II-IV функциональных классов по NYHA и ФВ ЛЖ <35%. У всех пациентов имела место существенная элевация циркулирующего МНУП. Первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель сердечно-сосудистой смерти и госпитализации вследствие СН. Поскольку РКИ ALTITUDE было уже остановлено ранее намеченного срока, комитет по этике ограничил рандомизацию больных с СД в РКИ ATMOSPHERE. Тем не менее среди рандомизированных лиц 1944 пациента (27,7%) имели СД 2 типа [45]. Анализ результатов РКИ ATMOSPHERE показал, что первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие СН) была зарегистрирована



у 216 пациентов (33,1%) из группы эналаприла, у 172 больных (27,4%) в группе алискирена (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,67-1,00;  $p=0,053$ ) и у 196 больных (29,5%) в группе комбинированного лечения (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,71-1,04;  $p=0,13$ ). Таким образом, у пациентов с хронической СНснФВ и СД 2 типа не было преимуществ при использовании алискирена перед монотерапией ИАПФ эналаприлом или их комбинации. Авторы отметили низкий риск системной гипотензии в группе алискирена по сравнению с группой эналаприла (42 случая (6,7%) против 65 случаев (10,0%);  $p=0,04$ ), несмотря на то что комбинированная терапия сопровождалась большим количеством побочных эффектов, не затрагивающих твердые клинические конечные точки. В целом можно заключить, что алискирен не продемонстрировал преимуществ перед стандартной терапией ХСН.

### Инотропные агенты

Инотропные лекарственные средства, такие как милринон, веснаринон и добутамин, находят широкое применение в лечении кардиогенного шока и острой СН, особенно на этапе развития органной гипоперфузии [42]. Действительно, стимуляция  $\beta_1$ -рецепторов или непосредственная активация аденилатциклазного механизма через ингибирование фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) сопровождается повышением инотропной активности, увеличением ЧСС, а также дозозависимым влиянием на периферическое сосудистое сопротивление и СКФ [75]. Вместе с тем представлены доказательства негативного влияния инотропной поддержки с помощью  $\beta_1$ -агонистов (добутамин) и многих представителей класса ингибиторов ФДЭ-3 (милринон) на риск смертельного исхода вследствие проаритмического эффекта, индукции ИМ и почечной дисфункции [52]. Напротив, в РКИ ESSENTIAL (The Studies of Oral Enoximone Therapy in Advanced HF) ингибитор ФДЭ-3 эноксимон не приводил к увеличению частоты смертельного исхода при длительном назначении пациентам с острой СН [57].

Одним из наиболее успешных представителей группы ингибиторов ФДЭ-3 («сенситайзеров») оказался левосимендан, продемонстрировавший преимущества перед добутамином в отношении выраженности инотропного эффекта без существенного повышения потребления кислорода миокардом [26]. Однако в клинических условиях

эти преимущества не были реализованы в виде улучшения выживаемости и снижения смертности по отношению к добутамину [38].

Новые перспективы открылись после успешной апробации омекамтива мекарбила – низкомолекулярного активатора сердечного миозина [61]. Благодаря связыванию с каталитическим доменом АТФазы миозина кардиомиоцита омекамтив мекарбил увеличивает скорость перехода миозина в связанное с актином состояние, что приводит к увеличению времени контакта актомиозинового комплекса. По сравнению с  $\beta_1$ -агонистами препарат не способствует увеличению поступления кальция из саркоплазматического ретикулума. В анимационной модели СН омекамтив мекарбил способствовал существенному увеличению величины ударного и минутного объемов на фоне снижения ЧСС [51, 81].

В ранних исследованиях I фазы у здоровых добровольцев препарат не оказывал неожиданных эффектов, кроме позитивного дозозависимого инотропного действия, сопряженного со снижением ЧСС [85]. В раннем двойном слепом РКИ II фазы применение омекамтива мекарбила у пациентов с хронической СНснФВ приводило к повышению ударного объема, ФВ ЛЖ, снижению ЧСС без негативного эффекта в отношении величины системного АД [15].

В плацебо-контролируемом РКИ IIb фазы АТОМІС-АНФ изучалось влияние омекамтива мекарбила на выраженность одышки у 613 пациентов с острой декомпенсацией хронической СНснФВ. Оказалось, что при объединенном анализе эффекта всех использованных доз влияние омекамтива мекарбила на одышку не отличалось от такового плацебо. Только экстремально высокая доза препарата привела к значительному улучшению клинического состояния пациентов и реверсии одышки [92]. Кроме того, авторы РКИ сообщили о небольшом увеличении циркулирующего уровня тропонина I без четкого отношения к плазменным концентрациям омекамтива мекарбила. При этом не было зарегистрировано увеличения атеротромботических событий или аритмии. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом РКИ II фазы COSMIC-HF оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетические характеристики омекамтива мекарбила при 20-недельном назначении 544 пациентам с хронической СНснФВ [87]. Полученные данные показали, что препарат обладает дозозависимым эффектом в отношении уменьшения размеров

полостей сердца, повышения ФВ ЛЖ и реверсии циркулирующего пула МНУП. При этом не было отмечено эпизодов ишемии миокарда. Таким образом, омекамтив мекарбил, вероятно, представляет собой достаточно эффективный препарат с выраженным инотропным потенциалом, заслуживающим более детального изучения в условиях широкомасштабных РКИ у пациентов с острой и хронической СН.

### Рекомбинантный человеческий нейрегулин-1

Нейрегулин является кардиальным фактором роста, который выделяется эндотелием сосудов и принимает активное участие в регуляции роста, дифференцировки тканей через систему рецепторов ErbB [14]. Ранее было установлено, что у мышей с нарушением экспрессии ErbB2 или ErbB4 возникает дилатационная кардиомиопатия с СНснФВ [20].

Система ErbB – нейрегулин является сигнальным механизмом, необходимым для предотвращения кардиотоксичности при проведении полихимиотерапии, включая применение доксирубина и трастулизумаба. Эти сведения привлекли внимание исследователей с точки зрения использования эндогенного репаративного потенциала системы ErbB – нейрегулин при СН. В серии экспериментов на животных с различными моделями СН удалось установить возможность устойчивого улучшения контрактильных качеств миокарда, релаксационной функции и выживаемости после использования рекомбинантного человеческого нейрегулина-1 [49]. В клинических исследованиях II фазы были протестированы различные дозы препарата у пациентов с хронической СНснФВ (ФВ <40%) [30]. Этим пациентам случайным образом был назначен рекомбинантный человеческий нейрегулин-1 в диапазоне доз 0,3; 0,6 или 1,2 мкг/кг или плацебо внутривенно в течение 10 ч на протяжении 10 последовательных дней. По сравнению с плацебо лечение рекомбинантным человеческим нейрегулином-1 приводило к большему увеличению ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем на фоне сокращения размеров полостей ЛЖ. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной обратимости кардиального ремоделирования при СН. Для альтернативной стратегии модулирования активности эндогенной системы ErbB – нейрегулин использовался глиальный фактор роста-2, который представляет собой изоформу нейрегулин-1 $\beta$ . У крыс внутривенное введение глиального фактора роста-2 после экспериментального ИМ на протяжении 4 нед улучшало контрактильную функцию

миокарда по сравнению с плацебо [36]. Тем не менее ограниченность клинических данных не позволяет делать серьезные выводы, касающиеся возможной эффективности нового медикаментозного подхода у пациентов с СН.

В заключение необходимо отметить, что среди новых медикаментозных стратегий лечения, появившихся в последние 10 лет, несомненный успех сопутствовал только двойной блокаде РАС и неприлизина с помощью АРА валсартана + сакубитрила и АМКР. Также большие ожидания сохраняются для омекамтива мекарбила, селаксина и потенциаторов системы НУП. Насколько они действительно оправданы, покажет недалекое будущее. Во всяком случае, крупные РКИ уже запланированы и результаты значительной части из них будут доступны для анализа в течение текущего года.

### Литература

1. Березин А.Е. Кирены – прямые ингибиторы ренина – новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения. Укр. мед. часопис, 2009; 6 (74): 58–65.
2. Березин А.Е. Протеины внеклеточного матрикса как биомаркеры васкулярного ремоделирования и кардиоваскулярных клинических исходов. Укр. мед. часопис, 2015; 6 (110): 58–64.
3. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр. мед. часопис, 2015; 5 (109): 50–55.
4. Anker S.D., Ponikowski P., Mitrovic V., et al. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. Eur. Heart J. 2015; 36 (12): 715–23.
5. Aragon-Herrera A., Feijoo-Bandin S., Rodriguez-Penas D., et al. Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake by cultured cardiomyocytes. Endocrine, 2018; 60 (1): 103–111.
6. Armstrong P.W., Roessig L., Patel M.J., et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. JACC Heart Fail. 2018; 6 (2): 96–104.
7. Barfacker L., Kuhl A., Hillisch A., et al. Discovery of BAY94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. Chem. Med. Chem. 2012; 7: 1385–1403.
8. Berezin A.E. The Metabolic Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure Patients. Cardiol. Pharmacol. 2015; 4: 145.
9. Berezin A.E. Circulating Biomarkers in Heart Failure. Adv. Exp. Med. Biol. 2018. doi: 10.1007/5584\_2017\_140 [Epub ahead of print].
10. Berezin A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. J. Circ. Biomarkers, 2016; 5: 6. doi: 10.5772/62797.
11. Berezin A.E. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. Biomed. Res. Ther. 2017; 4 (6): 1341–1370.
12. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C., et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. Eur. Heart J. 2004; 25: 1614–1619.
13. Bonderman D., Ghio S., Felix S.B., et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. Circulation, 2013; 128: 502–511.
14. Camenisch T.D., Schroeder J.A., Bradley J., et al. Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors. Nat. Med. 2002; 8: 850–855.
15. Cleland J.G., Teerlink J.R., Senior R., et al. The effects of the cardiac myosin activator, omeacamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. Lancet, 2011; 378: 676–683.
16. Cohen Solal A., Leurs I., Assayg P., et al. French National College of Cardiologists. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch. Cardiovasc. Dis. 2012; 105 (6-7): 355–65.

17. Cook J.C., Tran R.H., Patterson J.H., et al. Evolving therapies for the management of chronic and acute decompensated heart failure. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2016; 73 (21): 1745-1754.
18. Costello-Boerrigter L.C., Schirger J.A., Miller W.L., et al. Cenderitide (CD-NP), a novel peptide designed to activate both guanylyl cyclase B and A, activates the second messenger cGMP, suppresses aldosterone, and preserves GFR without reducing blood pressure in a proof-of-concept study in patients with chronic heart failure. *BMC Pharmacology*, 2011; 11 (Suppl. 1): P18. doi:10.1186/1471-2210-11-S1-P18.
19. Cotter G., Cohen-Solal A., Davison B.A., et al. RELAX-AHF, BLAST-AHF, TRUE-AHF, and other important truths in acute heart failure research. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11): 1355-1357.
20. Crone S.A., Zhao Y.Y., Fan L., et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat. Med.* 2002; 8: 459-465.
21. Du X.J., Bathgate R.A., Samuel C.S., et al. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 48-58.
22. Emani S., Meyer M., Palm D., et al. Ularitide: a natriuretic peptide candidate for the treatment of acutely decompensated heart failure. *Future Cardiol.* 2015; 11 (5): 531-46.
23. Filippatos G., Farmakis D., Metra M., et al. Serelaxin in acute heart failure patients with and without atrial fibrillation: a secondary analysis of the RELAX-AHF trial. *Clin. Res. Cardiol.* 2017; 106 (6): 444-456.
24. Filippatos G., Maggioni A.P., Lam C.S.P., et al. Patient-reported outcomes in the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (6): 782-791.
25. Filippatos G., Teerlink J.R., Farmakis D., et al. Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1041-1050.
26. Follath F., Cleland J.G., Just H., et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002; 360: 196-202.
27. Follmann M., Ackerstaff J., Redlich G., et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J. Med. Chem.* 2017; 60 (12): 5146-5161.
28. Funder J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in the cardiovascular system. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52: 393-400.
29. Gaddam K.K., Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17 (5): 484-490.
30. Gao R., Zhang J., Cheng L., et al. A Phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1907-1914.
31. Gheorghide M., Albaghdadi M., Zannad F., et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 100-106.
32. Gheorghide M., Greene S.J., Filippatos G., et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 1056-1066.
33. Gheorghide M., Marti C.N., Sabbah H.N., et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18: 123-134.
34. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 319-329.
35. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S., et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (3): 239-48.
36. Hill M.F., Patel A.V., Murphy A., et al. Intravenous glial growth factor 2 (GGF2) isoform of neuregulin-1 $\beta$  improves left ventricular function, gene and protein expression in rats after myocardial infarction. *PLoS One.* 2013; 8: e55741.
37. Hobbs F.D., Roalfe A.K., Davis R.C., et al. Midlands Research Practices Consortium (MidReC) Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1128-34.
38. Hummel J., Rucker G., Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 2; 8: CD011312. doi: 10.1002/14651858.CD011312.pub3.
39. Ibrahim N., Gaggin H.K., Turchin A., et al. Heart Rate, Beta Blocker Use, and Outcomes of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2018. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy011 [Epub ahead of print].
40. Ibrahim N.E., Januzzi J.L., Rabideau D.J., et al. Serial Heart Rates, Guideline-Directed Beta Blocker Use, and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (5): 803-808.
41. Kentsch M., Ludwig D., Drummer C., et al. Haemodynamic and renal effects of urodilatin in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 319-325.
42. Kim D.H., Chien F.J., Eisen H.J. Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19 (10): 94.
43. Kolkhof P., Delbeck M., Kretschmer A., et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiovascular injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014; 64: 69-78.
44. Krieg T., Liu Y., Rutz T., Methner C., et al. BAY58-2667, a nitric oxide-independent guanylyl cyclase activator, pharmacologically post-conditions rabbit and rat hearts. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1607-1613.
45. Kristensen S.L., Mogensen U.M., Tarnesby G., et al. Aliskiren alone or in combination with enalapril vs. enalapril among patients with chronic heart failure with and without diabetes: a subgroup analysis from the ATMOSPHERE trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (1): 136-147.
46. Krop M., Garrelts I.M., de Bruin R.J., et al. Aliskiren accumulates in Renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension*, 2008; 52 (6): 1076-1083.
47. Krum H., Abraham W.T. Heart failure. *Lancet*, 2009; 373: 941-55.
48. Lam M., Royce S.G., Samuel C.S., et al. Serelaxin as a novel therapeutic opposing fibrosis and contraction in lung diseases. *Pharmacol. Ther.* 2018. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.004 [Epub ahead of print].
49. Liu X., Gu X., Li Z., et al. Neuregulin-1/erbB-activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1438-1447.
50. Maggioni A.P., Greene S.J., Fonarow G.C., et al. Effect of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3117-3127.
51. Malik F.I., Hartman J.J., Elias K.A., et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*, 2011; 331: 1439-1443.
52. Malotte K., Saguros A., Groninger H. Continuous Cardiac Inotropes in Patients With End-Stage Heart Failure: An Evolving Experience. *J. Pain Symptom Manage.* 2018; 55 (1): 159-163.
53. McCullough P.A. How Trialists and Pharmaceutical Sponsors Have Failed Us by Thinking That Acute Heart Failure is a 48-Hour Illness. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (3): 505-508.
54. McCurley A., Jaffe I.Z. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 350: 256-265.
55. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (14): 1750-1757.
56. Metra M., Cotter G., Davison B.A., et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 196-206.
57. Metra M., Eichhorn E., Abraham W.T., et al. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 3015-3026.
58. Mitrovic V., Luss H., Nitsche K., et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1239.
59. Mitrovic V., Luss H., Seferovic P.M., et al. Effects of ularitide on the endothelin and aldosterone system, cardiac troponins, and renal function in acute decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (Suppl. 1): S10.
60. Mitrovic V., Seferovic P.M., Simeunovic D., et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2823-2832.
61. Morgan B.P., Muci A., Lu P.P., et al. Discovery of omecamtiv mecarbil the first, selective, small molecule activator of cardiac Myosin. *ACS Med. Chem. Lett.* 2010; 1: 472-477.
62. Mueck W., Frey R. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, in patients with acute decompensated heart failure. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 119-129.
63. Neverova N., Teerlink J.R. Serelaxin: a potential new drug for the treatment of acute heart failure. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2014; 23 (7): 1017-26.
64. Nieminen M.S., Harjola V.P., Hochadel M., et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10 (2): 140-8.
65. Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. *Hypertension*, 2002; 39: E1-8.
66. O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F., et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 32-43.
67. Packer M., O'Connor C., McMurray J.J.V., et al. TRUE-AHF Investigators. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1956-1964.
68. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J., et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204-2213.
69. Pitt B., Filippatos G., Gheorghide M., et al. Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 224-232.

70. Pitt B., Kober L., Ponikowski P., et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2453-2463.
71. Pokorney S.D., Al-Khatib S.M., Sun J.L., et al. Sudden cardiac death after acute heart failure hospital admission: insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. doi: 10.1002/ejhf.1078 [Epub ahead of print].
72. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure.* 2014; 1: 425.
73. Ponikowski P., Mitrovic V., Ruda M., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 431-441.
74. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287: 1531-1540.
75. Rayner-Hartley E., Virani S., Toma M. Update on the management of acute heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2018; 33 (2): 225-231.
76. Rubin L.J. Treatment of pulmonary hypertension caused by left heart failure with pulmonary arterial hypertension-specific therapies: lessons from the right and LEPHT. *Circulation.* 2013; 128 (5): 475-6.
77. Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation.* 2005; 111: 1487-1491.
78. Scheffé J.H., Neumann C., Goebel M., et al. Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J. Hypertens.* 2008; 26 (9): 1787-1794.
79. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018 Mar 8. doi: 10.1002/ejhf.1170 [Epub ahead of print].
80. Shapiro M.A. Paradigms and PARAGON-HF. *JACC Heart Fail.* 2018; 6 (1): 86.
81. Shen Y.T., Malik F.I., Zhao X., et al. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 522-527.
82. Snyder M.L., Love S.A., Sorlie P.D., et al. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Popul. Health Metr.* 2014; 12: 10.
83. Solomon S.D., Rizkala A.R., Gong J., et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (7): 471-482.
84. Stasch J.P., Dembowsky K., Perzborn E., et al. Cardiovascular actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY41-8543: in vivo studies. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135: 344-355.
85. Teerlink J.R., Clarke C.P., Saikali K.G., et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet.* 2011; 378: 667-675.
86. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 381: 29-39.
87. Teerlink J.R., Felker G.M., McMurray J.J., et al; COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10062): 2895-2903.
88. Teerlink J.R., Voors A.A., Ponikowski P., et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet.* 2009; 373: 1429-1439.
89. Teerlink J.R., Voors A.A., Ponikowski P., et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (6): 800-809.
90. Torres-Courchoud I., Chen H.H. B-type natriuretic peptide and acute heart failure: Fluid homeostasis, biomarker and therapeutics. *Rev. Clin. Esp.* 2016; 216 (7): 393-398.
91. Travessa A.M., Menezes Falcao L. Vasodilators in acute heart failure – evidence based on new studies. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.020 [Epub ahead of print].
92. Valentova M., von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: update from the ESC Congress 2013. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2014; 23: 573-578.
93. Von Lueder T.G., Krum H. New medical therapies for heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (12): 730-40. doi: 10.1038/nrcardio.2015.137.
94. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J., et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 698-705.
95. Wu X.P., Wang H.J., Wang Y.L., et al. Serelaxin inhibits differentiation and fibrotic behaviors of cardiac fibroblasts by suppressing ALK-5/Smad2/3 signaling pathway. *Exp. Cell. Res.* 2018; 362 (1): 17-27.
96. Young M.J., Funder J.W. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1465-1468. ■



# Ехокардіографічна діагностика дисфункції протезованих клапанів серця як можливої причини серцевої недостатності

Ю.А. Іванів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Особи з протезованими клапанами серця становлять особливу категорію пацієнтів, лікування котрих потребує спеціальних знань. Одна з проблем, з якою стикаються лікарі й пацієнти, – це виникнення симптомів або поглиблення явищ серцево-судинної недостатності. Частою причиною погіршення стану хворого може бути дисфункція клапанного протеза, що часто виникає гостро, але часом розвивається й поступово. Крім того, погіршення стану хворого може бути зумовлене незалежними від клапанного протеза причинами, а саме: ліво-чи правошлуночкова недостатність, що прогресує, аритмія, легенева гіпертензія, ішемія міокарда тощо.

Найпоширенішим способом оцінювання функції протезованих клапанів серця в щоденній клінічній практиці є ехокардіографія (ЕхоКГ). Однак у значній частині випадків це завдання не є простим. Частково це зумовлено великим розмаїттям клапанних протезів. Починаючи з 1950 року у світі впроваджено понад 100 моделей штучних клапанів серця. Мало того, кожен із чотирьох клапанів серця може бути замінений на штучний, а в одного й того самого пацієнта може бути два, ба навіть три клапанні протези [1].

Нині маємо справу з трьома основними типами механічних протезів, які відрізняються між собою за будовою замикального елемента (оклюдера): коливальний диск, двопелюстковий елемент, кульковий оклюдер. Однопелюсткові коливальні дискові клапани складаються з круглого плоского замикального пристрою, що зазвичай відкривається під кутом 60-80°. Двопелюсткові клапани мають оклюдери, які представляють собою два напівкруглі диски, що прикріплюються до жорсткого кільця за допомогою маленьких петель (рис. 1). Кут відкриття дисків відносно

площини кільця протеза досягає 75-90°, а отвір такого клапана має три частини: найменша розташована по центру між двома відкритими пелюстками, а дві більші – це напівкруглі отвори по боках. Кульковий клапан складається з пластмасової кулі й металевого круглого кільця, на якому розташовані металеві дужки, що втримують кулю [2].

Крім механічних протезів у кардіохірургічній практиці застосовують три різні типи біологічних штучних клапанів: стентові, безстентові та гомографти. Ці протези виготовляють із біологічних тканин, а тому вони менш тромбогенні, ніж механічні клапани [3]. Клапанні біопротези складаються з еластичних стулок, які, відкриваючись, утворюють єдиний отвір, площа



**Рис. 1.** Черезстравохідне ЕхоКГ-зображення відкритого двопелюсткового клапанного протеза. Чітко видно два диски у відкритій позиції у вигляді двох паралельних ліній з інтенсивними тінями від них, що йдуть униз. Також видно три частини отвору протеза: найменша частина – в центрі між двома відкритими пелюстками (довга стрілка) та два більші отвори – по боках (короткі стрілки)



котрого відчутно більша за ту, що мають механічні клапани. Стентові біопротези складаються з трьох стулук, які взяті зі свинячого аортального клапана чи зроблені з бичачого перикарда. Ці стулки закріплені на металевому чи полімерному кільці. Безстентові біопротези також виготовлені зі свинячих або бичачих тканин, однак у своїй конструкції не мають ригідного кільця. Гомографти ж продукують шляхом кріопрезервації людських клапанів.

Протягом останнього десятиліття дедалі частіше застосовують транскатетерні клапани, котрі фактично є біопротезами зі спеціальною конструкцією, що дає можливість імплантувати їх в аортальну чи легенеvu позицію, використовуючи черезшкірний стегновий або верхівковосерцевий доступ [4, 5].

Протези клапанів можуть мати різні розміри, що впливає на ЕхоКГ-показники, які характеризують роботу клапана. Розмір протеза визначають за зовнішнім (а не внутрішнім) діаметром його кільця й позначають у міліметрах. Тому треба мати на увазі, що цей розмір не є власне діаметром отвору штучного клапана.

Дисфункція клапанного протеза – це особлива патологія, що потребує від лікаря, котрий проводить дослідження, спеціальних знань про функціонування протезованих клапанів, методи їх обстеження та причини розладів їх нормальної роботи [6].

Основна причина дисфункції протезованих клапанів серця – їх тромбоз. За різними даними, він стається в 0,1-5,7% хворих за 1 рік. Окрім того, розлади функціонування протеза можуть виникати внаслідок розростання вегетаций, виникнення абсцесу кільця, наростання пануса (сполучнотканинний валик, який затягує отвір протеза) [7]. На клапанному протезі можна виявити зворотний потік (регургітацію), що відбувається або через отвір протеза, або поза клапанним кільцем (параклапанна регургітація). Надзвичайно рідко може виникнути деформація замикального елемента штучного клапана з порушенням його роботи.

Через те що лікарського об'єктивного обстеження недостатньо, щоб оцінити, чи протезований клапан функціонує нормально, запропоновано різні інструментальні діагностичні методи. Основні ЕхоКГ-характеристики функції протезованого клапана – градієнт тиску, визначений доплерівським методом, й ефективна площа отвору (ЕОА) [8]. Градієнт тиску залежить не лише від нормального відкриття замикального елемента клапана, а й від інших факторів, зокрема гемодинамічних, тому до отриманих при обстеженні підвищених показників у пацієнта з нормальним самопочуттям потрібно ставитися уважно, але без надмірної

тривоги. Швидкості потоків через протези клапанів і, відповідно, розраховані за цими швидкостями градієнти є істотно вищими, ніж через здорові клапани [9]. Вони залежать від об'єму кровоплину, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, наявності супутньої регургітації, розміру й типу протеза, розміру камери чи судини, в яку протез відкривається. Навіть до «нормальних» показників треба ставитися з певною обережністю [10]. Найкраще порівнювати отримані цифри з результатами попередніх обстежень. Для цього всім пацієнтам треба визначати показники функції протезів одразу після імплантації та перед виписуванням зі стаціонару, вказуючи отримані значення в медичній документації, яку хворий забирає із собою [11].

Ліпше визначати середній градієнт тиску, ніж піковий, на який відчутно впливають гемодинамічні фактори. Середній градієнт тиску, отриманий при доплерівському оцінюванні, добре корелює із середнім градієнтом, отриманим при катетеризації серця. Це стосується як мітрального, так і аортального клапанних протезів [12, 13].

Ще один кількісний параметр, який застосовують із метою оцінювання протезованих клапанів, – DVI (Doppler velocity index – доплерівський швидкісний показник). Його розраховують як співвідношення швидкісно-часового інтегралу (VTI) потоку через штучний клапан і VTI у вихідному тракті лівого шлуночка, ЛШ (LVOT):  $DVI = VTI_{IV} / VTI_{LVOT}$ . Дисфункцію протезованого клапана запідозрюють тоді, коли співвідношення DVI знижене ( $<0,3$ ) у випадку протеза аортального клапана чи підвищене ( $>2,2$ ) у випадку мітрального протеза [13].

Площу отвору мітрального протеза розраховують за часом напівпадіння тиску (PHT, pressure half-time) так само, як це роблять при мітральному стенозі. Називають цю розраховану величину «ефективна площа отвору» (ЕОА), бо вона відображає той про-світ протеза, через який відбувається кровоплин, з урахуванням того факту, що відкриті замикальні диски та дужки, котрі їх підтримують, створюють певну перешкоду потоку крові [14, 15]. ЕОА протезованого мітрального клапана не має бути меншою за 2,0 см<sup>2</sup>. Двопелюсткові механічні протези мають більшу площу, ніж однопелюсткові. Біологічні протези мають площу отвору більшу, ніж механічні протези. Мінімально допустима в нормі ефективна площа протезованого аортального клапана, розрахована за рівнянням безперервності, не має бути меншою за 1 см<sup>2</sup>. Основні ЕхоКГ-ознаки, що свідчать про обструкцію протеза мітрального клапана, вказано в таблиці 1.

Таблиця 1. ЕхоКГ-параметри значної обструкції мітрального клапанного протеза [7, 8, 13, 15, 47]
Потовщення чи обмежена рухливість стулок або замикальних дисків
Звужений діастолічний кольоровий потік через клапан
Час напівпадіння тиску >200 мс із піковою діастолічною швидкістю $\geq 2,5$ м/с
Динаміка кількісних показників при повторних вимірюваннях >25%
ЕОА <1,0 см <sup>2</sup>
Середній градієнт >10 мм рт. ст.
Відмінність визначеної ЕОА від нормального показника >0,35 см <sup>2</sup> (порівняно з нормальними значеннями для імплантованого типу протеза)
$VTI_{MV}/VTI_{LVOT} >2,5$
Наростання тиску в легеневій артерії

Тромбоз штучних клапанів найчастіше стається внаслідок того, що пацієнт порушує режим прийому антикоагулянтів [16]. Найважливішими інструментальними діагностичними критеріями тромбозу механічного клапанного протеза є такі:

- 1) обмеження рухомості пелюсток замикального елемента при рентгеноскопії;
- 2) підвищені доплерівські градієнти на протезі при трансторакальній ЕхоКГ;
- 3) виявлення тромбу при черезстравохідній ЕхоКГ (рис. 2).

Тромб на протезі при трансторакальній ЕхоКГ вдається візуалізувати рідко через наявність інтенсивних артефактів і реверберації ультразвукового сигналу [17].



Рис. 2. Черезстравохідне ЕхоКГ-зображення тромбу, який перекриває отвір мітрального клапанного протеза (довга стрілка). Крім того, видно інший тромб у вуску лівого передсердя (коротка стрілка)

Зазвичай тромбоз протеза стається гостро зі швидким наростанням проявів серцевої недостатності. Якщо в такого пацієнта при трансторакальному обстеженні виявляють підвищений градієнт тиску на протезі та зменшену ЕОА, то з метою візуалізації тромбів, які перешкоджають руху крові через клапан, вдаються до черезстравохідного обстеження [18].

Протезну мітральну недостатність (регургітацію) часто важко розпізнати при ЕхоКГ-обстеженні, тому що ультразвуковий промінь проходить крізь протез, металеві структури якого дають інтенсивні артефакти. Потрібно використовувати нестандартні перетини [19]. Під час трансторакального обстеження можна запідозрити тяжку, клінічно суттєву мітральну протезну недостатність у разі таких знахідок: розширений і гіперкінетичний ЛШ; систолічна конвергенція потоку зі шлуночкового боку протеза; підвищена швидкість мітральної діастолічної швидкості Е ( $\geq 2$  м/с); середній градієнт тиску >6 мм рт. ст.;  $DVI >2,2$ ; незрозуміла та/або така, що наростає, легенева артеріальна гіпертензія.

Коли якість зображення при трансторакальному обстеженні недостатня, вдаються до черезстравохідної ЕхоКГ. За допомогою цього методу з більшим успіхом можливо виявити місце та причину зворотного потоку, зокрема відходження кільця протеза, а також наростання пануса, утворення тромбів, вегетаций, виникнення абсцесів або парапротезних нориць [20, 21].

У режимі кольорової доплерографії часто вдається виявити зворотний потік через протез мітрального клапана на перетині по довгій осі ЛШ. Безперервно-хвильова доплерографія (CW) може дати уявлення про наявність зворотного потоку, але треба бути обережним, щоб не сплутати його з потоком через аортальний клапан. Кольорова доплерографія допомагає виявити, чи зворотний потік виникає на самому протезі, чи поза його кільцем (парапротезна недостатність).

Ступінь мітральної протезної й парапротезної регургітації оцінюють найчастіше напівкількісним методом за відношенням максимальної площі регургітаційного струменя в лівому передсерді (ЛП) до площі перетину ЛП: легкий ступінь – <20%; середній ступінь – 20-40%; тяжкий ступінь – >40%. Це простий, однак досить часто неточний спосіб. Загалом оцінку клапанної протезної недостатності здійснюють за тими самими принципами, що й у разі нативних клапанів [22]. Основні кількісні доплерівські показники мітральної протезної недостатності

представлено в таблиці 2. Проте нині не маємо достатньо переконливих даних, які впевнено засвідчували би точність різних кількісних ЕхоКГ-показників у контексті клапанних протезів, зокрема таких як ЕОА регургітації, ширина регургітаційного струменя чи «vena contracta», а також розраховані регургітаційні об'єми [23]. Ось чому доцільно використовувати багато різних параметрів, а не якийсь один або два, трактуючи їх порівняно з клінічними проявами.

У літературі трапляється чимало повідомлень про те, що 3D-ЕхоКГ має переваги перед двовимірним способом у виявленні мітральних біяклапанних фістул і регургітаційних струменів, забезпечуючи лікаря надійною інформацією щодо точного розміщення патологічних отворів і кількісно оцінюючи розміри шпаринок та їхні обриси [24, 25].

Основні ЕхоКГ-показники, що вказують на тяжкість аортальної клапанної протезної обструкції, наведено в таблиці 3.

Аортальну протезну й парапротезну регургітацію часто оцінюють за відношенням проксимальної ширини струменя регургітації до ширини вихідного відділу ЛШ на тому самому рівні: легкий ступінь – 1-24%; помірний ступінь – 25-46%; помірно тяжкий ступінь – 47-64%; тяжкий ступінь – >65%. Зворотний потік через протез аортального клапана може бути добре видно в режимі колір-доплер при

перетині по короткій осі на рівні вихідного тракту ЛШ. Візуалізація шийки зворотного потоку по короткій осі дає можливість визначити поперечну площину паравальвулярної регургітації в її найвужчому місці. Довжина шийки регургітаційного потоку, що становить <10% від периметру шовного кільця чи клапанного стента, відповідає легкому ступеню, 10-20% – помірному, а >20% – тяжкому зворотному потоку. Хитання чи коливання протеза, які видно на двовимірному зображенні, зазвичай відповідають відходженню кільця протеза більш ніж на 40%

**Таблиця 3. ЕхоКГ-показники тяжкої обструкції штучного аортального клапана [7, 8, 13, 15, 47]**

<b>Потовщення чи обмежена рухливість стулок або замикальних дисків</b>
<b>Відмінність визначеної ЕОА від нормального показника &gt;0,35 см<sup>2</sup> (порівняно з нормальними значеннями для імплантованого типу протеза)</b>
<b>Звужений систолічний кольоровий потік через клапан</b>
<b>Динаміка кількісних показників при повторних вимірюваннях &gt;25%</b>
<b>У разі відсутності попередніх даних:</b> – ЕОА <0,8 см <sup>2</sup> – пікова швидкість ( $V_{max}$ ) $\geq 4,0$ м/с – середній градієнт тиску $\geq 35$ мм рт. ст. – час прискорення систолічного потоку >100 мс

**Таблиця 2. Доплерівські критерії тяжкості мітральної протезної недостатності (ступінь регургітації) [15, 47]**

Показники	Легкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Площа кольорового струменя потоку (color flow jet area)	Малий центральний струмінь (<4 см <sup>2</sup> або <20% від площі ЛП)	По-різному	Великий центральний струмінь (>8 см <sup>2</sup> або >40% від площі ЛП) або різного розміру струмінь, який стелеться вздовж стінки
Конвергенція потоку	Відсутня чи мізерна	Проміжна	Велика
Щільність струменя: CW Doppler	Неповний або слабкий	Щільний	Щільний
Контур струменя: CW Doppler	Параболічний	Переважно параболічний	Ранній пік, трикутний
Потік у легених венах	Систолічне переважання	Систолічне ослаблення	Зворотний систолічний потік
<b>Кількісні показники</b>			
Ширина «vena contracta» (см)	<0,3	0,3-0,59	$\geq 0,6$
Регургітаційний об'єм (мл/удар)	<30	30-59	$\geq 60$
Регургітаційна фракція (%)	<30	30-49	$\geq 50$
ЕОА регургітації (см <sup>2</sup> )	<0,20	0,20-0,49	$\geq 0,50$

[26, 27]. У разі множинних зворотних струменів оцінка тяжкості загального об'єму регургітації є непростим завданням. Рекомендовані доплерівські параметри, котрі переважно застосовують із метою визначення тяжкості аортальної клапанної недостатності, наведено в таблиці 4.

Найпоширенішим недоліком імплантованого через катетер протеза аортального клапана є виникнення потоків регургітації. Насамперед паравальвулярне протікання може бути наслідком неповного прилягання клапанного протеза до аортального кільця. А черезклапанний зворотний потік може статися внаслідок обмеження рухомості стулок протеза чи їх руйнування, а також унаслідок неправильно підбраного розміру чи перерозтягнення клапанного протеза під час імплантації. Якщо протез був імплантований занадто низько в аортальну позицію, то може розвинути особлива форма регургітації, котру називають надмуфтовою (supraskirtal) [28-31].

Досить частою причиною дисфункції протезованих клапанів серця є інфекційний ендокардит (рис. 3). Його основними ЕхоКГ-проявами є такі: вегетації та тромби на структурах протеза, відходження кільця протеза від фіброзного кільця клапана, абсцеси, псевдоаневризми, фістули й перивальвулярна (пара-клапанна) регургітація [32, 33]. Треба мати на увазі, що незначна перивальвулярна недостатність досить часто трапляється й за відсутності ендокардиту. У разі дисфункції протезованого аортального клапана внаслідок інфекційного ендокардиту об'ємні ураження

(тромби й вегетації) за допомогою черезстраховідної ЕхоКГ вдається візуалізувати більш ніж у 90% випадків, тоді як за допомогою трансторакального методу – лише в 40% [34-36].

Іншою причиною дисфункції клапанних протезів є розростання пануса. Панус – сполучнотканинний валик, який наростає на отвір протезованого клапана, поступово його перекиваючи [1, 37]. З патофізіологічного погляду це – хронічний запальний процес; клінічні прояви обструкції отвору, що повільно прогресує, наростають поступово, а виражені симптоми з'являються пізно й нагадують тромбоз. Правильна діагностика пануса має важливе значення

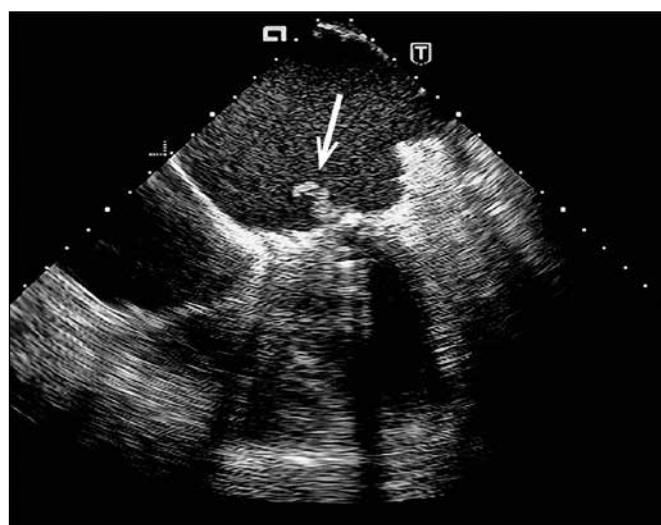


Рис. 3. Довга вегетація (вказує стрілка), приєднана до передсердної поверхні протеза мітрального клапана, виявлена під час черезстраховідного обстеження

Таблиця 4. Доплерівські параметри тяжкості клапанної аортальної протезної недостатності [15, 47]

Параметри	Легкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Ширина струменя при центральних струменях (% від діаметра LVO): кольорова доплерографія	Вузкий ( $\leq 25\%$ )	Проміжний (26-64%)	Широкий ( $\geq 65\%$ )
Щільність струменя: CW Doppler	Неповний або слабкий	Щільний	Щільний
Ступінь сповільнення потоку (PHT, мс): CW Doppler	Пологий ( $> 500$ )	По-різному (200-500)	Крутий ( $< 200$ )
Потік у вихідному тракті ЛШ (LVO) порівняно з потоком у легеневій артерії: PW Doppler	Дещо більший	Проміжний	Значно підвищений
Зворотний діастолічний потік у низхідній аорті: PW Doppler	Відсутній або короткий у ранній діастолі	Проміжний	Виразений, голодіастолічний
<b>Кількісні показники</b>			
Регургітаційний об'єм (мл/удар)	$< 30$	30-59	$\geq 60$
Регургітаційна фракція (%)	$< 30$	30-49	$\geq 50$



для вибору методу лікування дисфункції клапанного протеза, адже тромбоз піддається дії фібринолітичних засобів, тоді як на панус фібринолітики не впливають [38]. Здебільшого виявити панус вдається, провівши черезстравохідне обстеження (рис. 4). Згідно з опублікованими даними в різних серіях спостережень, частота цього ускладнення становить 1,6-2%. Панус розвивається винятково на механічних протезах, частіше в аортальній позиції [39, 40].

Стеноз протезованого трикуспідального клапана можна запідозрити в разі виявлення морфологічних змін і обмеженої рухомості його стулок у поєднанні з такими показниками: пікова швидкість трансвальвулярного потоку  $>1,7$  м/с, середній градієнт тиску  $>6$  мм рт. ст., час напівпадіння тиску  $>230$  мс [41].

У переважній більшості випадків клапан легеневої артерії замінюють у педіатричних пацієнтів із вродженими вадами серця. Зазвичай із цією метою хірурги використовують різні гомо- й гетерографти. Коли ж виникає стеноз протезованого клапана, то за допомогою ЕхоКГ вдається виявити значне потовщення й різке зменшення рухомості стулок, високу черезклапанну пікову швидкість, пригнічення функції правого шлуночка та значно підвищений тиск у ньому. Якщо ж виникає тяжка недостатність протезованого клапана легеневої артерії, то крім широкого регургітаційного потоку вдається виявити ознаки об'ємного перевантаження правого шлуночка [15].

У хворого з протезованим аортальним клапаном високий піковий систолічний градієнт тиску на ньому може свідчити про невідповідність розмірів

протеза величині серцевого викиду (занадто малий діаметр протеза – patient-prosthesis mismatch, PPM). У цих випадках черезстравохідна ЕхоКГ дає змогу з'ясувати, що сам протез функціонує звичайно й немає ознак його тромбування, наростання пануса чи інфекційного ураження. Показником, який свідчить про PPM, є індексована ЕОА (розрахована ЕОА протеза, поділена на площу поверхні тіла хворого). Значення індексованої ЕОА  $<0,6$   $\text{см}^2/\text{м}^2$  у випадку протезованого аортального клапана й  $<0,9$   $\text{см}^2/\text{м}^2$  у випадку мітрального клапана свідчить про тяжку протезну невідповідність [42, 43].

У хворих із вузьким діаметром висхідної аорти ( $<3$  см) помірно підвищений градієнт тиску, визначений доплерівським методом, може бути пояснений феноменом відновлення тиску (pressure recovery phenomenon) [44]. Насправді загальний градієнт тиску в таких випадках є нижчим, і це вдається підтвердити, якщо підрахувати індекс втрати енергії [45]. Саме тому в осіб із вузькою аортою можна хибно запідозрити стеноз протезованого аортального клапана [46].

Погіршення клінічного стану хворого з протезованим клапаном серця може статися не лише через дисфункцію протеза, а й унаслідок інших серцевих причин. Тому ЕхоКГ-обстеження хворого з клапанним протезом має включати оцінювання нативних клапанів, розмірів камер серця, функції шлуночків, тиску в легеневій артерії, наявності тромбозу ЛП і рідини в порожнині перикарда.

Черезстравохідна ЕхоКГ показана в усіх випадках, коли є підозра на дисфункцію клапанного протеза. Цей метод є високочутливим у виявленні малих тромбів і вегетацій, окрім того, за його допомогою вдається добре локалізувати регургітаційні струмені й ліпше оцінити тяжкість регургітації [47].

Отже, комбінована ЕхоКГ-оцінка протезованих клапанів включає:

- 1) двовимірне обстеження, котре хоч і не дає достатньо інформації, але добре показує відрив протеза;
- 2) спектральне доплерівське обстеження, що дає можливість визначити градієнти тиску при стенозуванні (тромби, панус, великі вегетації) та розрахувати ЕОА;
- 3) кольорову доплерографію, що допомагає виявити клапанну й параклапанну регургітацію;
- 4) черезстравохідну ЕхоКГ, яка є особливо цінним методом, що дає змогу з високою чутливістю візуалізувати тромби, вегетації, панус і регургітаційні струмені.

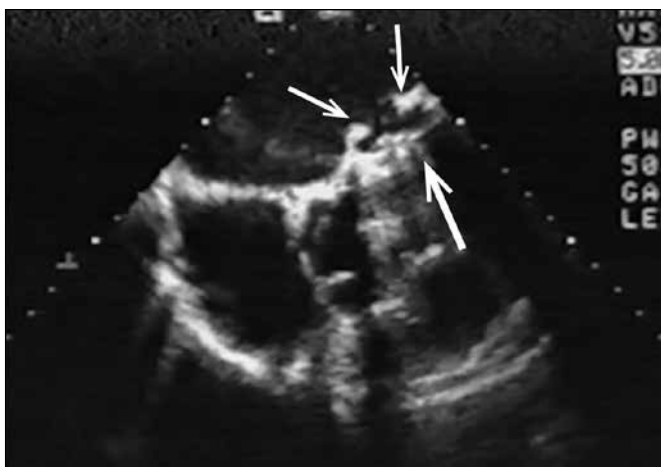


Рис. 4. Сформований панус на передсердній поверхні протеза мітрального клапана (короткі стрілки), який вдалося візуалізувати методом черезстравохідної ЕхоКГ. Частково відкритий замикальний елемент блокований тромбом (довга стрілка)



**Література**

1. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2017; 38: 2739-2791.
2. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*, 2009; 119: 1034-1048.
3. Cheung D.Y., Duan B., Butcher J.T. Current Progress in Tissue Engineering of Heart Valves: Multiscale Problems, Multiscale Solutions. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015; 15 (8): 1155-1172.
4. Lichtenstein S.V., Cheung A., Ye J., Thompson C.R., Carere R.G., Pasupati S., et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: Initial clinical experience. *Circulation*, 2006; 114: 591-596.
5. Walther T., Simon P., Dewey T., Wimmer-Greinecker G., Falk V., Kasimir M.T., et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: Multicenter experience. *Circulation*, 2007; 116: 1240-245.
6. Tanis W., Budde R.P.J., van der Bilt I.A.C., Delemarre B., Hoohekerk G., van Rooden J.-K., Scholtens A.M., Habets J., Chamuleau S. Novel imaging strategies for the detection of prosthetic heart valve obstruction and endocarditis. *Neth. Heart J* 2016; 24 (2): 96-107.
7. Salamon J., Munoz-Mendoza J., Liebelt J.J., Taub C.C. Mechanical valve obstruction: Review of diagnostic and treatment strategies. *World J. Cardiol.* 2015; 7 (12): 875-881.
8. Sordelli C., Severino S., Ascione L., Coppolino P., Caso P. Echocardiographic Assessment of Heart Valve. *J. Cardiovasc. Echogr.* 2014; 24 (4): 103-113.
9. Jamieson W.R., Cartier P.C., Allard M., Boutin C., Burwash I.G., Butany J., et al. Surgical management of valvular heart disease 2004. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20: 7E-120E.
10. Vesey J.M., Otto C.M. Complications of prosthetic heart valves. *Curr. Cardiol. Rep.* 2004; 6: 106-111.
11. Wei-Guo Ma, Bin Hou, Adiljan Abdurusul, Ding-Xu Gong, et al. Dysfunction of mechanical heart valve prosthesis: experience with surgical management in 48 patients. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (12): 2321-2329.
12. Dumesnil J.G., Honos G.N., Lemieux M., Beauchemin J. Validation and applications of mitral prosthetic valvular areas calculated by Doppler echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 1443-1448.
13. Chambers J.B. The echocardiography of replacement heart valves. *Echo Res. Pract.* 2016; 3 (3): R35-R43.
14. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J., Tornos P., De Caterina R., Cormier B., et al. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur. Heart J* 2005; 26: 2463-2471.
15. Zoghbi W.A., Chambers J.B., Dumesnil J.G., Foster E., Gottdiener J.S., Grayburn P.A., et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: A report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on prosthetic valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 975-1014.
16. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, 1994; 89: 635-641.
17. Gursoy M.O., Kalcik M., Yesin M., Karakoyun S., Bayam E., Gunduz S., Ozkan M. A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Anatol. J. Cardiol.* 2016; 16 (12): 980-989.
18. Tanis W., Budde R.P.J., van der Bilt I.A.C., Delemarre B., et al. Novel imaging strategies for the detection of prosthetic heart valve obstruction and endocarditis. *Neth. Heart J* 2016; 24 (2): 96-107.
19. Ionescu A., Fraser A.G., Butchart E.G. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart*, 2003; 89 (11): 1316-1321.
20. Vitarelli A., Conde Y., Cimino E., Leone T., D'Angeli I., D'Orazio S., Stellato S. Assessment of severity of mechanical prosthetic mitral regurgitation by transoesophageal echocardiography. *Heart*, 2004; 90 (5): 539-544.
21. Klinger C., Eiros R., Isasti G., Einhorn B., Jelmin V., Cohen H., et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: Diagnosis and catheter-based closure. *Eur. Heart J* 2013; 34: 638-649.
22. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., Kraft C.D., Levine R.A., et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16: 777-802.
23. Hahn R. Mitral prosthetic valve assessment by echocardiographic guidelines. *Cardiol. clinic.* 2013; 31: 287-309.
24. Shiota T. Role of modern 3D echocardiography in valvular heart disease. *Korean J. Intern. Med.* 2014; 29 (6): 685-702.
25. Kronzon I., Sugeng L., Perk G., Hirsh D., Weinert L., Garcia Fernandez M.A., et al. Real-time 3-dimensional transoesophageal echocardiography in the evaluation of post-operative mitral annuloplasty ring and prosthetic valve dehiscence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1543-1547.
26. Roudaut R., Serri K., Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*, 2007; 93: 137-142.
27. Vitarelli A., Conde Y., Cimino E., Leone T., D'Angeli I., D'Orazio S., et al. Assessment of severity of mechanical prosthetic mitral regurgitation by transoesophageal echocardiography. *Heart*, 2004; 90: 539-544.
28. Mohammadi S., Tchana-Sato V., Kalavrouziotis D., Voisine P., Doyle D., Baillet R., et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up of the Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *Circulation*, 2012; 126: S198-204.
29. Gotzmann M., Korten M., Bojara W., Lindstaedt M., Rahlmann P., Mugge A., et al. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 1500-1506.
30. Di Martino L.F.M., Vletter W.B., Ren B., Schultz C., et al. Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 31 (7): 1461-1468.
31. Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., Eltchaninoff H., et al. Standardised definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves – a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J* 2017; DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx303>.
32. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132 (15): 1435-1486.
33. Vered Z., Mossinson D., Peleg E., Kaplinsky E., Motro M., Beker B. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. *Eur. Heart J* 1995; 16, suppl. B: 63-67.
34. Jessurun C., Mesa A., Wilansky S. Utility of transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. A review. *Tex. Heart Inst. J.* 1996; 23 (2): 98-107.
35. Rap M.I., Chacko A. Optimising the use of transoesophageal echocardiography in diagnosing suspected infective endocarditis. *Acta Cardiol.* 2015; 70 (4): 487-491.
36. Tanis W., Budde P.J.R., van der Bilt I.A.C., Delemarre B., et al. Novel imaging strategies for the detection of prosthetic heart valve obstruction and endocarditis. *Neth. Heart J* 2016; 24 (2): 96-107.
37. Aoyagi S., Nishimi M., Kawano H., Tayama E., Fukunaga S., Hayashida N., Akashi H., Kawara T. Obstruction of St. Jude Medical valves in the aortic position: significance of a combination of cineradiography and echocardiography. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 142-147.
38. Rizzoli G., Guglielmi C., Toscano G., Pistorio V., Vendramin I., Bottio T., Thiene G., Casarotto D. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 16: 74-80.
39. Barbetseas J., Nagueh S.F., Pitsavos C., Toutouzas P.K., Quinones M.A., Zoghbi W.A. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transoesophageal echocardiographic parameters. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1410-1417.
40. Vitale N., Renzulli A., Agozzino L., Pollice A., Tedesco N., de Luca Tupputi Schinosa L., Cotrufo M. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathologic findings. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 1101-1106.
41. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., Kraft C.D., Levine R.A., et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16: 777-802.
42. Lam B.K., Chan V., Hendry P., Ruel M., Masters R., Bedard P., et al. The impact of patient-prosthesis mismatch on late outcomes after mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133: 1464-73.
43. Ruel M., Rubens F.D., Masters R.G., Pipe A.L., Bedard P., Hendry P.J., et al. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 149-159.
44. Baumgartner H., Khan S., DeRobertis M., Czer L., Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro: A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation*, 1990; 82: 1467-1475.
45. Levine R.A., Jimoh A., Cape E.G., McMillan S., Yoganathan A.P., Weyman A.E. Pressure recovery distal to a stenosis: Potential cause of gradient "overestimation" by Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 706-15.
46. Vandervoort P.M., Greenberg N.L., Powell K.A., Cosgrove D.M., Thomas J.D. Pressure recovery in bileaflet heart valve prostheses. Localized high velocities and gradients in central and size orifices with implications for Doppler-catheter gradient relation in aortic and mitral position. *Circulation*, 1995; 92: 3464-3472.
47. Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves. A report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography. *Eur. Heart J.: Cardiovascular Imaging*, 2016; 17: 589-590.

# ИАПФ при сердечно-сосудистой патологии: рамиприл как доказательная модель

**Л.Г. Воронков**

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

**Р**оль угнетения активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в замедлении прогрессирования состояний, характеризующих практически все звенья сердечно-сосудистого континуума (ССК), убедительно доказана в многочисленных рандомизированных исследованиях с использованием различных ингибиторов АПФ (ИАПФ).

В то же время на смену представлению об универсальном классовом эффекте ИАПФ по мере накопления данных клинических исследований пришло понимание наличия у разных представителей данного класса клинически значимых различий, обусловленных теми или иными особенностями их фармакологических свойств [1, 2].

В частности, доказаны преимущества рамиприла в лечении артериальной гипертензии (АГ) и регрессе гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), хронической почечной дисфункции, постинфарктной дисфункции ЛЖ и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также у пациентов крайне высокого риска сосудистых катастроф, включая хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД).

## **Фармакологические свойства рамиприла**

Фармакологические свойства рамиприла выгодно отличаются от таковых ряда других ИАПФ. Это обуславливает его способность замедлять клиническое прогрессирование разного рода патологических состояний, формирующих различные варианты ССК.

При прохождении через печень рамиприл относительно быстро гидролизуется в активный метаболит – рамиприлат, а также в несколько неактивных

метаболитов. По выраженности липофильности, подразумевающей способность препарата растворяться в жирах, рамиприл входит в лидирующую тройку среди всех ИАПФ наряду с периндоприлом и беназеприлом [3]. Благодаря высокой липофильности он легко проникает в ткани и, соответственно, обладает высокой способностью связывать тканевую АПФ (Т. Unger et al., 1996). Важность этого обстоятельства трудно переоценить, поскольку известно, что активация именно тканевой ренин-ангиотензиновой системы играет ведущую роль в формировании поражения органов-мишеней (сосуды, миокард, почки) в ходе реализации различных вариантов ССК [1].

Известно, что угнетение АПФ под влиянием его ингибиторов реализуется в два этапа: сперва происходит быстрое связывание активного препарата с вышеуказанным ферментом, после чего данное соединение трансформируется в стабильный изомерный комплекс, скорость диссоциации которого и определяет длительность действия ИАПФ в тканях.

Константа диссоциации изомерного комплекса рамиприлат-АПФ является очень низкой, поскольку период его полураспада составляет 640 мин, в то время как комплекса каптоприл-АПФ и эналаприлат-АПФ – 29 и 105 мин соответственно. Именно поэтому период полувыведения рамиприла в дозах 5-10 мг достигает 17 ч, а 80% рамиприлата сохраняется в организме через 24 ч. Следует отметить, что рамиприл (рамиприлат) характеризуется достаточно быстрым наступлением пика угнетения АПФ (между 1-м и 2-м часом), что сопоставимо с таковым для каптоприла (1 ч) и превосходит данный показатель для эналаприла (3-4 ч).

Рамиприл и его метаболиты имеют сбалансированный (60% – с мочой, 40% – через кишечник) двойной путь выведения. Необходимость в коррекции дозировок препарата в сторону уменьшения возникает при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) [4].

### **АГ и регресс гипертрофии ЛЖ**

Эффективность и безопасность рамиприла в обычной клинической практике оценивались в крупном постмаркетинговом исследовании CARE (Clinical Altace Real-World Efficacy, 1996). В восьминедельное открытое исследование были включены 11 100 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет с легкой и умеренной АГ. Критериями исключения служили невозможность отмены других антигипертензивных средств, противопоказания к назначению ИАПФ, нестабильные сердечно-сосудистые заболевания или другие медицинские проблемы, не позволявшие принять участие в исследовании, беременность и кормление грудью. Исследование состояло из трех фаз: исходное обследование, титрование дозы (4 нед) и поддерживающая терапия (4 нед). Если больной получал антигипертензивную терапию, то перед назначением рамиприла ее прекращали или постепенно отменяли в соответствии с инструкциями производителя. После исходного визита начинали терапию рамиприлом в дозе 2,5 мг 1 р/сут утром. Во время исследования допускалась сопутствующая терапия, в том числе препаратами, снижающими артериальное давление (АД), например диуретиками при отеках или антагонистами кальция при стенокардии. Если больной до начала исследования получал диуретики, то лечение рамиприлом рекомендовали начинать с дозы 1,25 мг/сут.

При необходимости через 2 и 4 нед стартовую дозу постепенно увеличивали до 10 мг/сут, чтобы добиться снижения диастолического АД в положении сидя  $\leq 90$  мм рт. ст. или по крайней мере на 7 мм рт. ст. по сравнению с исходным. Все больные продолжали прием рамиприла в оптимальной или максимальной дозе еще в течение 4 нед (всего 8 нед).

В целом был продемонстрирован отчетливый антигипертензивный эффект суточных доз рамиприла 2,5-10 мг. Снижение систолического АД  $\leq 140$  мм рт. ст. или по крайней мере на 20 мм рт. ст. наблюдалось у 70,4% больных с изолированной систолической гипертензией, в том числе у 70,6% женщин, 70,3% мужчин и 69,1% пожилых людей.

Снижение диастолического АД  $\leq 90$  мм рт. ст. или по крайней мере на 10 мм рт. ст. было достигнуто у 86,0% больных, что соответствует критериям высокой эффективности антигипертензивного лечения, осуществляемого в режиме монотерапии [5].

Следует отметить, что помимо нормализации АД одним из важных критериев эффективности антигипертензивных средств является их способность обуславливать регресс гипертрофии ЛЖ. Ведь наличие и выраженность последней в высокой степени определяют риск главных кардиоваскулярных осложнений – смерти от сердечно-сосудистых причин, дестабилизации ИБС / острого инфаркта миокарда (ОИМ), развития СН, мозгового инсульта [6].

В другом исследовании пациенты с АГ, принимавшие в качестве базовой терапии диуретик, были разделены на 3 группы. Первая группа в течение 6 мес принимала рамиприл в дозе 1,25 мг/сут, вторая – рамиприл в дозе 5 мг/сут, третья – плацебо. К концу наблюдения эхокардиографический расчетный показатель массы миокарда (ММ) в группе плацебо возрос в среднем на 9,1 г, в то время как в группах рамиприла 1,25 и 5 мг – уменьшился на 13,0 и 20,0 г соответственно [7]. Отсутствие достоверной разницы в уровнях АД пациентов группы плацебо и тех, кто получал рамиприл в дозе 1,25 мг, показало, что его прием обуславливает регресс гипертрофии ЛЖ независимо от снижения под его влиянием уровня АД. Данный вывод был подтвержден в исследовании RACE (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) с участием 193 пациентов. При одинаковом снижении АД в группах пациентов с АГ, принимавших в течение 6 мес атенолол в дозе 50-100 мг (первая группа) и рамиприл в дозе 2,5-5 мг (вторая группа), индекс ММ снижался достоверно в большей мере в группе лиц, принимавших рамиприл [8]. Таким образом, рамиприл имеет преимущество перед атенололом в уменьшении гипертрофии ЛЖ при одинаковом антигипертензивном эффекте.

### **Хроническая почечная дисфункция**

Несмотря на то что универсальный нефропротекторный эффект ИАПФ был установлен еще в конце 80-х годов прошлого века, наиболее серьезная доказательная база относительно возможности замедления прогрессирования нефропатии различной природы существует именно в отношении рамиприла.

Влияние рамиприла, амлодипина и ретардного метопролола сукцината (CR/XL) на прогрессирование гипертензивной нефропатии у лиц

афроамериканской популяции, характеризующейся более ранним частым развитием поражения почек на фоне АГ, сравнивали в крупном многоцентровом исследовании AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) с участием 1094 пациентов. В исследование были включены пациенты со значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 20-65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Суточные дозы препаратов в соответствующих рандомизированных группах составляли: рамиприл – 2,5-10 мг (436 больных), амлодипин – 5-10 мг (217 больных), метопролол CR/XL – 50-200 мг (441 пациент). В качестве комбинированной клинической конечной точки рассматривали снижение СКФ менее чем на 50% или на >25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> от исходного уровня, либо развитие терминальной почечной недостаточности, либо смерть пациента. Максимальная продолжительность наблюдения составила 6,4 года. Рамиприл в сравнении с метопрололом CR/XL показал снижение риска на 22% (p=0,04), а в сравнении с амлодипином – на 38% (p=0,04) [9].

Исследование AASK наглядно продемонстрировало преимущество длительного ингибирования АПФ с помощью рамиприла у пациентов с гипертензивной нефропатией по сравнению с длительным применением как селективного β-адреноблокатора, так и антагониста кальция дигидропиридинового ряда.

В свою очередь, результаты исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих хронической нефропатией с протеинурией, применение рамиприла достоверно снижает риск конечной стадии почечной недостаточности. Так, 352 пациента с недиабетической нефропатией были разделены на 2 группы: с протеинурией в пределах 1-2,9 г/сут (186 больных) и >3 г/сут (166 больных). В свою очередь, каждая из групп была разделена на лиц, принимавших рамиприл в диапазоне доз 1,25-5 мг/сут (с учетом необходимости достижения целевого диастолического АД <90 мм рт. ст.) и плацебо. Помимо рамиприла и плацебо разрешался прием других антигипертензивных препаратов (кроме ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II). Следует отметить, что в течение всего срока наблюдения (в среднем 31 мес – для первой группы и около 24 мес – для лиц с тяжелой протеинурией) АД контролировалось на одинаковом уровне у пациентов, принимавших рамиприл и плацебо. Основными исследуемыми конечными точками являлись скорость прогрессирования снижения СКФ и время до возникновения терминальной (то есть требующей диализа

или трансплантации почки) хронической почечной недостаточности (ХПН). Среди пациентов с тяжелой протеинурией скорость прогрессирования снижения СКФ была достоверно ниже у принимавших рамиприл по сравнению с теми, кто получал плацебо (0,53 против 0,88 мл/мин/мес соответственно; p=0,03). На фоне приема рамиприла вдвое по сравнению с плацебо снижался комбинированный показатель «достижение терминальной ХПН или удвоение уровня креатинина плазмы». Уровень протеинурии достоверно (p<0,001) снижался уже через 1 мес приема рамиприла и далее поддерживался на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдения, что не наблюдалось в группе плацебо [10]. Вышеуказанные результаты обусловили перевод (через 2 года по этическим соображениям) пациентов с тяжелой протеинурией, принимавших плацебо, на открытый прием рамиприла. В дальнейшем в ходе трехлетнего наблюдения у 30% этих пациентов развилась терминальная стадия ХПН, чего ни в одном случае не наблюдалось среди лиц, принимавших рамиприл с самого начала исследования [11]. У пациентов первой группы (протеинурия – 1-2,9 г/сут) длительный прием рамиприла ассоциировался со снижением в 2,7 раза риска развития конечной стадии ХСН и в 2,4 раза – тяжелой протеинурии в сравнении с группой плацебо [12].

Антипротеинурическая эффективность рамиприла была оценена в перекрестном исследовании у 20 пациентов с почечной недостаточностью, протеинурией и АГ (протеинурия <3 г/сут, 150/90 мм рт. ст.). Протеинурию измеряли в течение 24 ч при трех последовательных сборах мочи (утром, днем и ночью) в отсутствие антипротеинурических препаратов и после 10 дней лечения однократным утренним приемом рамиприла в дозе 2,5 или 10 мг. Было показано, что увеличение и/или разделение дозы рамиприла позволяет стабилизировать и максимизировать его антипротеинурическую активность [13].

#### Постинфарктная дисфункция ЛЖ и ХСН

В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) проверялась гипотеза о том, что лечение рамиприлом может привести к увеличению выживаемости пациентов с ОИМ, осложненным развитием СН [14].

В 144 центрах 14 стран проводилось многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Были включены 2006 больных с ОИМ и клиническими



признаками СН. На 3-10-й день ИМ их рандомизировали на 2 группы и назначали плацебо (990 больных) или рамиприл (1014 больных). Из исследования исключали пациентов с тяжелой СН, рефрактерной к обычной терапии, нуждавшихся в назначении ИАПФ. Больные наблюдались в течение по крайней мере 6 мес (в среднем 15 мес).

В выборке intention-to-treat общая смертность среди участников, получавших рамиприл (170 случаев смерти от любых причин; 17%), была значительно ниже, чем у больных группы плацебо (220 случаев; 23%). Относительный риск смерти снизился на 27% ( $p=0,002$ ). При анализе вторичных конечных точек, предусмотренных в протоколе, было выявлено значительное снижение риска смерти, тяжелой/рефрактерной СН, повторного ИМ или инсульта на 19% ( $p=0,008$ ).

Пероральное применение рамиприла у больных с клиническими признаками преходящей или сохраняющейся СН на 2-9-й день развития ОИМ способствовало значительному снижению общей смертности. Этот эффект проявлялся уже через 30 дней и был сопоставим в различных подгруппах больных (AIRE Study Investigators, 1993).

У 603 пациентов, проживавших в Великобритании и наблюдавшихся в 30 клинических центрах в рамках упомянутого исследования AIRE, соответствующее наблюдение было продолжено до 5 лет (исследование AIREX). К концу этого срока отмечено снижение смертности (на 36%) в группе лиц, принимавших рамиприл, в сравнении с группой плацебо, что позволило продемонстрировать стабильность долгосрочного прогностомодулирующего действия данного препарата [14].

Анализ выживаемости 7512 пациентов после ОИМ в течение 12 мес на фоне применения различных ИАПФ продемонстрировал лучшие результаты для рамиприла (табл.) [15].

Согласно данным «срезового» исследования назначения ИАПФ при ХСН в Европе, при «систолической» ХСН (фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 45\%$ ;  $n=4792$ ) рамиприл является наиболее назначаемым препаратом (46%) (эналаприл – 27%, периндоприл – 13%, другие – 14%). В свою очередь, рамиприл лидирует и при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ( $>45\%$ ;  $n=1499$ ). Его назначают в 38% случаев (эналаприл – 28%, периндоприл – 22%, другие – 12%) [16].

#### Пациенты очень высокого риска сосудистых катастроф, включая хроническую ИБС и СД

В широкомасштабном многоцентровом исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было продемонстрировано выраженное редуцирующее влияние рамиприла на риск развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ИБС. В этом исследовании впервые была установлена способность ИАПФ предупреждать важнейшие сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с высоким риском, еще не имеющих систолической дисфункции ЛЖ и признаков СН. С учетом данных исследования HOPE рамиприл до настоящего времени остается эталонным средством для достижения данной цели в классе ИАПФ [17].

9297 мужчин и женщин были рандомизированы в группу рамиприла 10 мг/сут ( $n=4645$ ) и группу плацебо ( $n=4652$ ). Кроме того, в рамках исследования оценивалась эффективность витамина Е в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем пациенты получали соответствующий активный препарат или плацебо.

Критериями включения в исследование было наличие ИБС, нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, заболевание периферических артерий, а также СД в сочетании с любым другим фактором

Таблица. Влияние ИАПФ на смертность пациентов после ИМ

Исследование	Число пациентов	ИАПФ	Наблюдение (в среднем)	Назначение ИАПФ	Снижение риска
Общая популяция пациентов с ИМ: ISIS-4 GISSI-3	58 050 19 394	Каптоприл Лизиноприл	35 дней 6 нед	<24 ч <24 ч	7% 12%
Дисфункция ЛЖ: SAVE	2231	Каптоприл	42 мес	$\geq 3$ сут	19%
Дисфункция ЛЖ с СН: TRACE	6676	Трандолаприл	36 мес	$\geq 3$ сут	22%
Дисфункция ЛЖ с СН: AIRE	2006	Рамиприл	15 мес	$\geq 3$ сут	27%

риска (АГ, дислипидемией, курением, микроальбуминурией) у пациентов в возрасте 55 лет и старше [18]. ИМ ранее перенесли 53% испытуемых, реваскуляризацию ЛЖ – 44%, гиперхолестеринемия и/или повышение холестерина липопротеинов высокой плотности наблюдались у 84%, АГ – у 47%, СД – у 38% пациентов.

Первоначально планируемый срок наблюдения составлял 5 лет, однако ввиду явного терапевтического преимущества рамиприла перед плацебо исследование по этическим соображениям было прекращено на 6 мес раньше.

К моменту завершения наблюдения, продолжавшегося 4,5 года, в группе рамиприла наблюдалось высокодостоверное ( $p < 0,001$ ) снижение (на 22% по сравнению с плацебо) числа пациентов, достигших первостепенной конечной точки – комбинированного показателя «ИМ, либо инсульт, либо кардиоваскулярная смерть». На основании анализа, проведенного в различных клинических подгруппах пациентов, установлено, что указанный превентивный эффект рамиприла в отношении сердечно-сосудистых катастроф не зависел от возраста и пола, а также от наличия ИБС, АГ, перенесенного ИМ, цереброваскулярной болезни, болезни периферических артерий, микроальбуминурии. При анализе отдельных, так называемых второстепенных, конечных точек выяснилось, что рамиприл достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 26%, ИМ – на 20%, инсульта – на 22%, СН – на 22%, остановки сердца – на 38%, реваскуляризации – на 15%, возникновения новых случаев СД – на 34%. В отличие от рамиприла прием витамина Е не оказывал статистически достоверного влияния на риск кардиоваскулярных событий [17].

Углубленный анализ данных исследования HOPE показал, что превентивный эффект рамиприла не мог быть обусловлен лишь снижением под его влиянием уровня АД. В частности, согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии, снижение уровня систолического АД на 10-15 мм рт. ст. в течение 4-5 лет позволяет снизить риск развития ИМ на 15%, инсульта – примерно на 40% [19]. Снижение систолического АД на фоне приема рамиприла составило в среднем 3,3 мм рт. ст., чему должно было бы соответствовать уменьшение риска ИМ на 5,5% и инсульта – на 13%. Между тем реально достигнутое снижение риска вышеуказанных осложнений составило в HOPE 20 и 32% соответственно и оказалось сопоставимым в группах с различным исходным уровнем систолического

и диастолического АД. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что профилактический эффект рамиприла в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф прежде всего обусловлен так называемыми негемодинамическими механизмами действия. В качестве таковых обсуждаются свойственные рамиприлу фибринолитическое действие [20], улучшение эндотелиальной функции [21], сопряженное с последним вазопротекторное (антиатерогенное) действие препарата. В частности, наличие вазопротекторного действия рамиприла было продемонстрировано в субисследовании SECURE с участием 732 пациентов HOPE, у которых с помощью ультразвукового метода изучали динамику толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне терапии рамиприлом (2,5 и 10 мг/сут), витамином Е (400 ЕД) и плацебо. У пациентов в группе рамиприла, в отличие от других групп, было отмечено дозозависимое (особенно выраженное при дозе препарата 10 мг/сут) замедление прогрессирования каротидного атеросклероза, состоявшее в снижении на 37% скорости утолщения комплекса интима-медиа за период четырехлетнего наблюдения ( $p = 0,028$ ) в сравнении с группой плацебо [22].

Следует сказать и о результатах исследования MICRO-HOPE, продемонстрировавших снижение случаев ХПН и микрососудистых осложнений СД. В данное исследование были включены 3577 пациентов с СД в возрасте от 55 лет и старше, у которых оценивалось влияние рамиприла на частоту возникновения макро- и микроваскулярных осложнений. Первая группа ( $n = 1804$ ) в дополнение к стандартной терапии принимала рамиприл в дозе 10 мг/сут, вторая группа ( $n = 1789$ ) получала плацебо. В течение 4 лет наблюдения в группе рамиприла отмечалась достоверно более низкая по сравнению с плацебо частота развития ХПН (на 24%;  $p = 0,027$ ). Комбинированной конечной точки (ХПН, либо диализ, либо потребовавшая лазерной терапии ретинопатия) в группе рамиприла достигли на 16% меньше пациентов [17].

#### **Влияние на клинический прогноз после реваскуляризации миокарда**

В исследовании APRES (Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization) оценивалась эффективность профилактических средств для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергшихся реваскуляризации ЛЖ.

В рамках данного исследования изучалось влияние рамиприла на показатели клинического прогноза пациентов со стабильной стенокардией и умеренной

(ФВ в диапазоне 30-50%) систолической дисфункцией ЛЖ без симптомов СН, подвергнутых чрескожному реваскуляризаційному втручанню або аортокоронарному шунтуванню. Пациенти, отримавши клінічно оптимізоване (крім ІАПФ) лікування, були рандомізовані на 2 групи. Учасники першої групи в течение перших кількох днів отримували рамиприл в дозах 2,5-5 мг, через 1 мес – до 10 мг. Учасники другої групи отримували плацебо. В обох групах не було відмін по всім основним клінічним і гемодинамічним показателям, структурі базисної фармакотерапії, а також по відсотку пацієнтів з повною реваскуляризацией (85 і 86% в групах рамиприла і плацебо відповідно). К концу періода спостереження (33 мес) в групі рамиприла по порівнянню з групою плацебо спостерігалось достовірне зниження комбінованого показателя «смерть від серцево-судинних причин, або нефатальний ІМ, або появлення клінічних ознак СН» – на 58% ( $p=0,031$ ). Такий результат був досягнутий переважно за рахунок зниження під впливом рамиприла частоти смертельних ісходів внаслідок кардіоваскулярних причин – на 88% ( $p=0,032$ ). Дані дослідження APRES показали, що застосування рамиприла в добовій дозі 10 мг є клінічно корисним і, відповідно, цілорозумним у пацієнтів з помірно вираженою дисфункцією ЛЖ навіть в разі успішно виконаної його реваскуляризації [23].

Таким чином, для практичного лікаря немаловажним представляється знання того факта, що в нинішнє час існує потужний і тривало діючий ІАПФ з переконливими доказами прогнозу-вдосконалюючої ефективності практично на всіх етапах ССК в його різних варіантах.

### Література

1. Kwakernaak A.J., Roksnoer L.C., Lambers Heerspink H.J. Effects of Direct Renin Blockade on Renal & Systemic Hemodynamics and on RAAS Activity, in Weight Excess and Hypertension: A Randomized Clinical Trial // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 1: e0169258.
2. Simonyi G., Ferenci T. One year adherence of ramipril versus ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension // *Orv Hetil*. – 2017. – Vol. 158, № 42. – P. 1669-1673.
3. Brown N., Vaughan D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1411-1420.
4. Bunning P. Kinetic properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. – 1987. – Vol. 10 (Suppl. 7). – P. S31-S35.

5. Kaplan N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients // *Clin. Therap.* – 1996. – Vol. 18. – P. 658-670.
6. Levy D., Garrison R.J., Savage D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
7. Lievre M., Gueret P., Gayet C. et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 92-97.
8. Agabiti-Rosei E., Ambrasoni E., Dal-Palu C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of RACE study // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 13. – P. 1325-1334.
9. Wright J.T. Jr., Bakris G.L., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2421-2431.
10. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1857-1863.
11. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1252-1256.
12. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 359-364.
13. Simeoni M., Cianfrone P., Comi N., Gentile I., Fabiano F.F. Is it feasible to improve the duration and the efficiency of Ramipril anti-proteinuric response? // *G. Ital. Nefrol.* – 2015. – Jan-Feb; 32 (1).
14. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1493-1497.
15. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? // *Ann Intern Med*. – 2004. – Vol. 141, № 2. – P. 102-112.
16. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U., Filippatos G. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1173-1184.
17. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
18. Lonn E.M., Yusuf S. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE) // *Circulation* February 20, 2001. – P. 919-925.
19. Chalmers J., Mac Mahon S., Mancina G. et al. WHO-ISH hypertension guidelines committee. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999. – Vol. 21. – P. 1009-1060.
20. Minai K., Matsumoto T., Horie H. et al. Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1565-70.
21. Fang L., Sheng F., Qingyin T. et al. Effect of ramipril on endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Clin. Drug. Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P. 449-453.
22. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 919-925.
23. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 881-888. ■

**Опубликованы первые результаты пилотного когортного исследования информативности ускоренной ультразвукографии легких в комбинации с эхокардиографией у пациентов с острой сердечной недостаточностью**

*J. Ohman, V.-P. Harjola, P. Karjalainen, J. Lassus  
ESC Heart Failure, 2018; 5: 120-128*

Острая сердечная недостаточность (ОСН) остается одной из ведущих причин неотложной госпитализации пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Несмотря на достаточно большое количество рекомендаций, подготовленных медицинскими ассоциациями высокого уровня репутации, и широкое внедрение последних в рутинную клиническую практику, смертность от ОСН остается высокой в большинстве стран мира, что подчеркивает настоятельную необходимость совершенствования методов диагностики и лечения этого состояния, основанных на доказательствах.

Действительно, пациенты с ОСН представляют собой достаточно гетерогенную группу с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и гемодинамическими фенотипами. По мнению некоторых экспертов, персонализированная терапия, основанная на индивидуальных характеристиках пациентов, может быть реальным способом достижения более высокой эффективности лечения ОСН. Действующие клинические рекомендации по профилактике и лечению ОСН рассматривают необходимость ежедневной оценки витальных функций, симптомов ОСН, включая показатели объемной «перегрузки» миокарда, объема циркулирующей крови, массы тела и суточного диуреза, а также функции почек у госпитализированных пациентов с ОСН. При этом таргетная терапия ОСН, основанная на измерении циркулирующего уровня натрийуретических пептидов (НУП), скорее всего, не способствует улучшению клинических исходов. В этом контексте дополнительный мониторинг величины индекса нижней полой вены, соотношения скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) к скорости движения септального сегмента митрального кольца ( $E/e'$ ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и персистенции жидкости в легких с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) легких соответственно позволяют в режиме реального времени оценивать риски неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, ЭхоКГ может оказаться полезной с точки зрения идентификации основной причины

развития ОСН и его гемодинамического фенотипа. Однако на сегодняшний день не было проведено исследований по ежедневному мониторингу эффективности терапии ОСН с использованием комбинированного протокола ЭхоКГ и УЗИ легких.

Авторы предположили, что индивидуальная агрессивная терапия ОСН, проводимая под контролем кардиоторакальной ультразвукографии (КТУСГ), может позволить более эффективно контролировать объемную «перегрузку» миокарда, что, возможно, сократит пребывание пациента в стационаре и улучшит прогноз. Таким образом, основной целью этого небольшого нерандомизированного одноцентрового когортного исследования было оценить эффективность ежедневной терапии ОСН, проводимой с использованием КТУСГ, с точки зрения улучшения различных параметров «перегрузки» объемом, включая индекс нижней полой вены, соотношение  $E/e'$ , по сравнению с клиническими признаками объемной «перегрузки» малого круга кровообращения, уровнем НУП и объемом диуреза. Вторичной целью этого исследования было оценить безопасность терапии ОСН под контролем КТУСГ, а также ее влияние на прогноз после выписки из стационара.

### Результаты

В исследование были включены 20 пациентов (средняя фракция выброса, ФВ ЛЖ – 42%), госпитализированных с ОСН, лечение которых проводилось под контролем КТУСГ и было направлено на реверсию симптомов отека легких и плеврального выпота (исследуемая группа). Результаты лечения этих больных были сопоставлены с таковыми из стандартной выборки 100 пациентов с ОСН, обследованных ранее (группа контроля). КТУСГ выполнялась ежедневно одним и тем же опытным специалистом, а полученные результаты использовались для последующей интенсификации стандартного лечения ОСН, включающего диуретики, вазодилататоры, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Использование иных классов лекарственных средств, таких как  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, было возможным при отсутствии стандартных противопоказаний к их применению, включая явления тканевой гипоперфузии, системной гипотензии, олигурии/анурии, умеренной или тяжелой почечной дисфункции. Анализ полученных данных показал, что лечение ОСН, проведенное под контролем КТУСГ, приводило к значительному



уменьшению индекса нижней полой вены, соотношения  $E/e'$ , концентрации НУП, реверсии отечного синдрома и исчезновению плеврального выпота ( $P < 0,05$  для всех случаев) на фоне меньшей средней продолжительности госпитализации по сравнению с группой контроля. При выписке пациентов из стационара ЭхоКГ-признаки реверсии объемной «перегрузки» миокарда чаще детектировались в исследуемой группе, чем в контрольной ( $P < 0,05$  для всех случаев), тогда как существенной разницы между группами в этом отношении в начале госпитализации обнаружено не было. Исследуемая группа пациентов продемонстрировала лучшую 6-месячную выживаемость, чем контрольная, в отношении комбинированной конечной точки, представленной как смертность от всех причин и потребность в повторной госпитализации вследствие ОСН (log rank  $P = 0,017$ ). Между группами пациентов не было установлено существенной разницы в частоте нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с проведением медикаментозной терапии.

#### Комментарій

Это исследование было специально разработано для подтверждения эффективности протокола КТУСГ по сравнению со стандартным подходом в отношении модификации терапии ОСН. Результаты наблюдения за больными ОСН исследуемой группы сравнивались с результатами терапии более крупной популяции, которые лечились по стандартным ежедневным протоколам во время периода госпитализации. В целом пациенты в исследуемой группе продемонстрировали улучшение прогноза по отношению к контрольной группе в основном благодаря сокращению частоты повторных госпитализаций. Действительно, в контрольной группе почти половина пациентов были выписаны с остаточными застойными явлениями в легких и одышкой в состоянии покоя, что свидетельствует о низкой частоте достижения эволемического состояния перед выпиской. Эти результаты хорошо согласуются с данными предыдущих исследований, подчеркивая сложность достижения эволемического состояния при госпитализации по поводу ОСН, несмотря на то, что остаточная гиперволемиа оказывает негативное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, что и было подтверждено в этом исследовании. Факторы, объясняющие трудности достижения адекватной эволемии во время терапии ОСН на госпитальном периоде не в полной мере

изучены. Полагают, что последние могут включать чрезмерную внутривенную гидратацию во время длительных госпитализаций, резистентность к диуретикам, неадекватное дозирование диуретиков, что приводит к отрицательному балансу натрия и жидкости. Для некоторых пациентов, по-видимому, более важным в прогностическом плане является не столько «перегрузка» объемом, сколько некорригированная вазоконстрикция, тканевая гипоперфузия, гипотензия и неадекватное распределение жидкости во внеклеточном объеме, что, вероятно, требует индивидуального подхода к режиму введения вазодилататоров и диуретиков. Медикаментозная терапия ОСН может также быть модифицирована вследствие высокого риска побочных эффектов, главным образом острого повреждения почек (ОПП) и повышения вязкости крови, которые теоретически могут возникать в результате избыточной диуретической терапии. Вместе с тем ОПП при ОСН может явиться результатом системных венозных тромбозов и гиперволемии, и в этом случае достижение эволемического состояния может, наоборот, улучшить функцию почек и клинические исходы. Все это подчеркивает важность гемодинамического мониторинга при лечении ОСН, особенно в случае ОПП, резистентности к диуретической терапии, тканевой гипоперфузии, системной гипотензии, риске тромбозов и тромбоэмболий. Результаты проведенного исследования показывают, что таргетная терапия ОСН, проведенная под контролем КТУСГ, вероятно, более эффективна, чем терапия, основанная на оценке клинических данных и уровне НУП, что, без сомнения, необходимо подтвердить в условиях специально спланированного крупного рандомизированного клинического исследования.

**Опубликованы данные национального регистра Испании, касающиеся возможности использования механических поддерживающих устройств в качестве временной терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца**  
**E. Barge-Caballero, L. Almenar-Bonet,**  
**F. Gonzalez-Vilchez, et al.**

*European Journal of Heart Failure, 2018; 20 (1): 178-186*

В последние годы нехватка доноров и длительное время ожидания процедур трансплантации привели к постепенному увеличению числа кандидатов, которым в качестве промежуточного этапа во время ожидания трансплантации сердца

выполнялась механическая поддержка кровообращения с помощью вспомогательных устройств. Имплантированные устройства для механической поддержки ЛЖ обеспечивают наилучшие клинические результаты у стабильных пациентов с тяжелой изолированной левожелудочковой СН. Имплантация подобных устройств может приводить к клинической стабилизации у пациентов, нуждающихся в бивентрикулярной механической поддержке, а также у тех, кто находится в состоянии острой декомпенсации СН. Имплантация механических устройств не рекомендуется пациентам с кардиогенным шоком, которым на первом этапе лечения необходимы аортальная контрпульсация и временная внешняя механическая поддержка кровообращения. Дальнейшее ведение таких пациентов после реверсии клинических признаков кардиогенного шока на фоне временной механической поддержки кровообращения остается клинической проблемой, хотя большинство из них являются кандидатами для трансплантации сердца. В настоящее время многие исследователи рассматривают переход от временной механической поддержки кровообращения к имплантированным механическим устройствам как мост (bridge-терапия) к трансплантации сердца; однако эффективность этой стратегии нуждается в изучении. В качестве альтернативного варианта для некоторых больных после реверсии клинических признаков кардиогенного шока в некоторых странах выполняется ускоренная стратегия трансплантации сердца. В глобальном масштабе использование внешней механической поддержки кровообращения с последующей имплантацией механических поддерживающих устройств в качестве bridge-терапии в период ожидания трансплантации сердца является привлекательным. В Испании это самый распространенный способ выполнения подобных вмешательств, что обусловливается как жесткими экономическими ограничениями на доступ к имплантированным механическим устройствам поддержки кровообращения, так и достаточно высокой доступностью доноров, что и обеспечивает подобный подход. Опыт испанских специалистов, основанный на использовании различных вариантов механической поддержки ЛЖ как промежуточной терапии перед трансплантацией сердца у пациентов с ОСН, дает уникальную возможность усовершенствовать знания о клинической результативности этой довольно необычной стратегии лечения.

### Результаты

В рамках исследования ASIS-TC (Use of short-term mechanical circulatory support devices as a bridge to urgent heart transplantation in Spain), которое представляет собой национальный ретроспективный регистр пациентов, находящихся на механической поддержке кровообращения и отобранных для urgentной трансплантации сердца, изучены клинические данные о 291 взрослом пациенте, находившихся с 2010 по 2015 год в 16 испанских медицинских учреждениях различного уровня. Оценивалась вероятность выживания после оформления листа ожидания трансплантации сердца и количество неблагоприятных клинических событий. Во время ожидания трансплантации сердца 169 (58%) пациентам выполнялась веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (VA-ECMO), 70 (24%) – временная механическая поддержка кровообращения вспомогательными устройствами для ЛЖ (T-LVAD) и 52 (18%) проводилась временная бивентрикулярная вспомогательная механическая поддержка кровообращения (T-BiVAD). Семи пациентам прекратили выполнение VA-ECMO и перешли к использованию временных вспомогательных устройств ЛЖ во время ожидания трансплантации сердца. Среднее время проведения T-LVAD составляло  $13,1 \pm 12,6$  суток. Среднее время от оформления листа ожидания до трансплантации сердца составляло  $7,6 \pm 8,5$  суток. В целом 230 (79%) пациентам была выполнена трансплантация сердца, при этом 54 (18,6%) больных умерли во время проведения различных процедур механической поддержки кровообращения. Послеоперационная смертность после трансплантации сердца составляла 33,3; 11,9 и 26,2% для пациентов, которые до процедуры трансплантации получали VA-ECMO, T-LVAD и T-BiVAD соответственно ( $P=0,008$ ). Общая выживаемость от оформления листа ожидания до выписки из стационара составила 54,4; 78,6 и 55,8% соответственно ( $P=0,002$ ). Поддержка T-LVAD была независимым предиктором более низкого риска смерти в течение первого года после оформления листа ожидания (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,30-0,92). Пациенты, получавшие VA-ECMO, показали самый высокий уровень неблагоприятных клинических событий, связанных с поддержкой кровообращения. Таким образом, временные устройства механической поддержки кровообращения могут использоваться для повышения вероятности выживания кандидатов на трансплантацию сердца, находящихся в критическом состоянии, в условиях короткого времени ожидания, как это имеет место в Испании.

**Коментарій**

В национальном регистре Испании успешность стратегии по выполнению urgentной трансплантации сердца в виде снижения краткосрочной смертности была связана с bridge-терапией в виде выполнения T-LVAD перед трансплантацией. Эти результаты необходимо интерпретировать в контексте тяжести состояния больных, отобранных для трансплантации сердца. Большинству пациентов с профилями INTERMACS 1 или 2 с сопутствующими признаками гемодинамического дефицита и полиорганной дисфункции необходимы вспомогательные методы терапии, такие как механическая вентиляция, высокодозированные вазоактивные препараты или механическая поддержка кровообращения. В отсутствие других эффективных терапевтических альтернатив urgentная трансплантация сердца является реальным выбором, особенно у относительно молодых пациентов (средний возраст — 51 год) с относительно низкой распространенностью предшествующих коморбидных состояний при доступности доноров органов.

Интересно, что у пациентов, получавших в качестве механической bridge-терапии VA-ЕСМО, в наиболее короткий срок выполнялась urgentная трансплантация сердца. Вероятно, что VA-ЕСМО позволяет достаточно быстро уменьшить выраженность моноорганной недостаточности, что позволяет выполнять urgentную трансплантацию сердца. В остальных случаях для стабилизации пациентов и повышения вероятности выживания перед трансплантацией сердца требуется выполнение T-LVAD. В целом результаты национального регистра Испании показывают, что T-LVAD ассоциируется с более благоприятными результатами, чем bridge-терапия в виде T-BiVAD или VA-ЕСМО перед urgentной трансплантацией сердца.

**Опубликованы данные, подтверждающие существование взаимосвязи между сердечной недостаточностью и нарушением микробиома кишечника**

*M. Luedde, T. Winkler, F.A. Heinsen, et al.  
ESC Heart Fail. 2017; 4 (3): 282-290*

Несмотря на современные варианты лечения, хроническая СН (ХСН) по-прежнему ассоциируется с плохим прогнозом и высокой смертностью, превышающей 50% за 5 лет. Более того, растущая распространенность ХСН приводит к огромным экономическим затратам систем здравоохранения.

В этой связи необходимо более глубокое понимание патофизиологии заболевания, поскольку это может привести к появлению новых концепций эволюции ХСН и, в конечном счете, новых терапевтических подходов. В этом контексте было высказано предположение о том, что ХСН нельзя рассматривать исключительно как сердечно-сосудистое заболевание, а скорее как системную полиорганную недостаточность. Эта точка зрения может быть расширена понятием голобионта, определяющим хозяина и все его симбиотические микроорганизмы как цель терапевтических вмешательств, а нарушение микробиома кишечника, вероятно, может играть важную роль в патогенезе ХСН.

Недавно сообщалось, что ХСН ассоциируется с нарушенной функцией эпителия кишечника, вероятно, в результате снижения кишечной перфузии и ишемии стенки. Это приводит к увеличению проницаемости эпителия кишечника для кишечных бактерий и/или их эндотоксинов, включая липополисахариды (ЛПС), которые транслоцируются в системный кровоток. Действительно, высокая концентрация ЛПС в печеночных венах пациентов с ХСН ассоциируется с нарушением микробиома кишечника и непосредственно коррелируют с выраженностью системной воспалительной реакции. Хорошо известно, что ХСН ассоциируется с провоспалительной активацией, которая может быть вызвана или усугублена указанным выше патогенетическим механизмом и тем самым косвенно влиять на функцию кардиомиоцитов. Следует отметить, что у пациентов с ХСН была обнаружена избыточная бактериальная биопленка, преимущественно состоящая из бактерий *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* и *Yersinia*, а также нескольких видов *Candida* на поверхности эпителия кишечника, что коррелировало с усиленным иммуноглобулиновым А-антилипополисахаридным ответом. Настоящее исследование нацелено на первое всестороннее описание кишечного бактериального профиля у пациентов с острой декомпенсацией ХСН или стабильной ХСН.

**Результаты**

Кишечный микробиом изучался у 20 пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) ишемической или неишемической этиологии путем применения высокопроизводительного секвенирования гена бактериальной 16S рРНК. Микробные профили сравнивали с пациентами группы контроля (n=20), у которых ХСН была исключена на основании клинических

критериев и нормального уровня NT-proMНУП сы-воротки. Согласно индексу размножения Шеннона на основе распределения операционных таксономических единиц (OTU), у пациентов с ХСН обнаружен более низкий индекс разброса по сравнению с пациентами контрольной группы ( $P=0,01$ ). При тестировании обилия родов микроорганизмов в кишечнике была обнаружена тенденция к уменьшению альфа-разнообразия (богатства видового состава) именно у больных ХСН. Оценивая индивидуальное обилие измеримой микробиоты (СММ), исследователи наблюдали значительное снижение у больных ХСН количества кориобактерий, *Blautia*, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*. Таким образом, пациенты с ХСН продемонстрировали значительно уменьшенное разнообразие микробиома в кишечнике, а также снижение уровня регуляции основных кишечных бактериальных групп. Исследователи считают, что эти данные подтверждают гипотезу непосредственного участия измененного микробиома кишечника как потенциального триггера прогрессирования ХСН.

#### Комментарий

В настоящем исследовании авторы оценивали состав и структуру кишечной микробиоты у пациентов с ХСН с использованием неинвазивно получаемых фекальных образцов и сравнили микробиологию стула определенного пациента с ХСН с контрольным образцом, взятым у здорового пациента, проживающего в том же регионе. При этом каждый контрольный образец сопоставлялся с конкретным случаем в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и статуса курения. Данные микробиомов контрольной группы соответствовали имеющимся ранее исследованиям «нормального» состава микробиома кишечника.

К настоящему времени это первый систематический анализ бактериальной микробиоты кишечника у пациентов с ХСН, который проведен с использованием высокопроизводительного секвенирования последовательностей генов бактериальной 16S рРНК. Анализ полученных данных выявил четкие различия в СММ микробиоты у пациентов с ХСН и здоровых

лиц. Обсуждая многочисленные внешние (потребление пищи, прием медикаментов, окружающая среда) и внутренние факторы, влияющие на состав микробиома кишечника, авторы исследования старались минимизировать влияние диетических привычек (например, диеты с высоким содержанием жиров), исключая пациентов, потребляющих несбалансированное питание, хотя отдельные эффекты питания не могли быть учтены полностью, поскольку пациенты с острой декомпенсацией ХСН не соблюдали стандартизованного рациона.

В равной степени ХСН способна влиять на профиль кишечной микрофлоры. Так, хорошо известно, что провоспалительная активация при ХСН может быть вызвана персистенцией ЛПС кишечного происхождения. Вследствие системного воспаления эпителиальная дисфункция сосудов кишечника и, в конечном счете, повышенная проницаемость его стенки приводят к появлению новых иммуногенных эпитопов, которые индуцируют синтез аутоантител и усугубляют провоспалительную активацию.

Возможно, что нарушение баланса жидкости и электролитов у пациентов с ХСН вследствие неадекватной диуретической терапии может ухудшать перфузию кишечника, вызывая гипоксемию и эпителиальную дисфункцию. Кроме того, снижение перистальтической активности кишечника при ХСН приводит к удлинению времени контакта бактерий и пищевых компонентов со стенкой кишечника и тем самым модифицирует бактериальный запас энергетических субстратов, способных вызвать существенный бактериальный сдвиг в структуре микробиома. В определенной степени диуретики могут модулировать этот эффект. В целом измененная колонизация кишечника бактериями на фоне истощения отдельных представителей микробиоты может быть триггерным фактором прогрессирования ХСН. Вероятно, требуются более крупные исследования, сосредоточенные на патогенетических механизмах влияния микробиоты кишечника на формирование и прогрессирование ХСН.

Подготовил **Александр Збрицкий** ■



# Современное состояние проблемы миокардитов

**Д.В. Рябенко**

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

О трудностях диагностики и лечения миокардита писал еще в 1749 г. выдающийся французский врач, один из пионеров кардиологии Жан-Батист Сенак в одном из первых трактатов по анатомии, физиологии и болезням сердца «Traite de la structure du coeur, de son action et de ses maladies». Несмотря на все возрастающие возможности диагностических методов и современный арсенал средств терапии, ведение пациентов с подозрением на миокардит и в наше время остается проблемной страницей кардиологии. В связи с многочисленностью инициирующих факторов и патогенетических механизмов миокардит следует рассматривать скорее как группу заболеваний, чем отдельную нозологию. В рутинной практике миокардиты встречаются как совершенно разные по этиологии, патогенезу и вариантам течения заболевания, объединенные наличием воспалительного процесса в сердечной мышце, который не всегда коррелирует с тяжестью состояния пациента. Золотой стандарт диагностики – эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) применяется редко. В связи с этим трудно оценить эпидемиологию миокардита. В сериях наблюдений диагноз миокардита подтверждался после ЭМБ у 9-16% пациентов с необъяснимой неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [1, 2]. У пациентов с мягкими симптомами и минимальной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) миокардит часто разрешается спонтанно и не требует специфического лечения. Вместе с тем примерно в 30% случаев миокардит прогрессирует до ДКМП с неблагоприятным прогнозом [3, 4].

Четких рекомендаций по ведению таких больных не разработано. Современные представления об этиологии, диагностике и лечении миокардитов изложены рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) по заболеваниям миокарда

и перикарда в форме обзора [5], но не имеют статуса рекомендаций. Существует проект национальных рекомендаций, подготовленный рабочей группой по заболеваниям миокарда, перикарда, эндокарда и клапанов сердца Ассоциации кардиологов Украины [6], но он так и не принят официально.

## Классификации миокардитов

Европейские эксперты классифицируют миокардиты на три большие группы по этиологии:

- инфекционные: бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный, вызванный спирохетами и др.;
- иммуноопосредованные: аллергический, аллоантигенный (отторжение трансплантированного сердца), аутоиммунный;
- токсические: медикаментозный, вызванный тяжелыми металлами, укусами насекомых и змей, радиационный.

Также предложена гистологическая классификация миокардитов в зависимости от превалирующего типа клеток:

- лимфоцитарный (вирусный или аутоиммунный);
- нейтрофильный (бактериальный, грибковый, ранние формы вирусного);
- эозинофильный (гиперчувствительность, гиперэозинофильный синдром);
- гранулематозный (кардиальный саркоидоз, гигантоклеточный миокардит).

На XVI Национальном конгрессе кардиологов Украины в 2015 г. была принята классификация миокардитов, в основу которой положена терминология, которая соответствует Международной классификации болезней 10-го пересмотра, с дополнениями для клинического применения:

### I. Варианты течения:

- острый (до 3 мес от начала заболевания) – I.40;
- подострый (3-6 мес от начала заболевания) – I.40.10;



## Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості

# α<sub>1</sub>β КОРІОЛ®

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



### Дозування

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

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

XCH	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

\*\*Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

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

**Склад:** карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТС C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. **Метаболічні порушення:** збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовивипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. **Лабораторні показники:** рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. **Інші побічні ефекти:** рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α<sub>1</sub>-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

РС: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;

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

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «KRKA УКРАЇНА», 01015, Україна,  
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,  
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,  
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



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

- хронический (более 6 мес от начала заболевания) – I.51.4;

- миокардиофиброз – I.51.4.

#### II. Этиология:

- с установленной этиологией – I.40, I.41 (инфекционный – I.40, бактериальный – I.41.0, вирусный – I.41.1, паразитарный – I.41.2, при других заболеваниях – I.41.8);

- неуточненный – I.40.9.

#### III. Распространенность:

- изолированный – I.40.1;

- диффузный – I.40.8.

#### IV. Характер течения:

- легкое;

- средней тяжести;

- тяжелое.

#### V. Осложнения:

- миоперикардит;

- перимикардит;

- нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболии и др.

VI. Сердечная недостаточность (СН) 0-III стадии, I-IV функциональный класс (ФК) по NYHA:

- со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ;

- с сохраненной ФВ ЛЖ.

Данная классификация не лишена недостатков. Трудности начинаются с определения варианта течения, который привязан к началу заболевания. На практике редко удается установить этот момент. Например, не всегда правильно считать началом миокардита перенесенную острую вирусную инфекцию, так как трудно оценить ее вклад в развитие заболевания: была ли она единственной причиной или последней каплей в процессе ремоделирования миокарда, вызванного другой патологией.

Вопреки существующим представлениям распространенность миокардита не определяет тяжесть заболевания и его прогноз. Очаговый миокардит воспринимается как вариант заболевания с бессимптомным или легким течением без нарушений гемодинамики, который не требует лечения и завершается спонтанным выздоровлением, а диффузный миокардит считается тяжелым, вызывающим симптомы хронической СН (ХСН) и требующим длительного лечения. На самом деле такое представление является серьезной ошибкой. По данным исследований с проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и радиоизотопной визуализации, распространенность воспалительного процесса в миокарде отражает скорее длительность заболевания, а не его

тяжесть. Распространенное накопление меченных аутолейкоцитов (то есть диффузный миокардит) отмечается в дебюте заболевания, а единичные очаги (то есть очаговый миокардит) – при длительно протекающем процессе (более 30 мес) (М.В. Дерюгин, С.А. Бойцов, 2005). При этом диффузный миокардит клинически может протекать намного легче, чем очаговый.

#### Современные критерии диагностики миокардита

Еще в 1973 г. выдающийся советский кардиолог, профессор А.В. Виноградов так охарактеризовал проблему гипердиагностики миокардитов: «Врачи склонны трактовать боли в грудной клетке, одышку и т.п. как миокардит, считая его логическим следствием любого простудного заболевания». В наше время диагностические возможности несоизмеримо выше, но главный вопрос остается актуальным: на основании чего ставить диагноз миокардита?

Рабочая группа ЕОК по заболеваниям миокарда и перикарда предлагает следующую последовательность обследования пациента:

1. Клиническое обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, осмотр).
2. Электрокардиография (ЭКГ).
3. Лабораторные анализы.
4. Эхокардиография (ЭхоКГ).
5. МРТ сердца.
6. Коронаровентрикулография (КВГ) с ЭМБ; исследование биоптатов иммуногистохимическими методами, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Методы диагностики перечислены по возрастанию их стоимости, и это отражает рациональный европейский подход. С одной стороны, миокардит – воспалительное заболевание миокарда, достоверный диагноз которого может быть установлен только по гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Самым надежным методом подтверждения наличия воспаления и его характера является ЭМБ с исследованием биоптатов, которая настоятельно рекомендуется рабочей группой ЕОК в качестве золотого стандарта диагностики миокардита. МРТ сердца с гадолиниевым контрастом – чувствительный метод определения наличия воспалительной инфильтрации в миокарде (гадолиний накапливается в очагах). Кроме того, МРТ позволяет оценить распространенность (очаговый или диффузный), а также давность процесса (хронический или острый) по наличию фиброзных элементов.

С другой стороны, на практике эти методы не применяются сразу у всех пациентов в связи с высокой стоимостью и ограниченной доступностью. Более доступный метод ЭхоКГ позволяет оценить выраженность дисфункции сердца и потребность в терапии СН. Кроме того, ЭхоКГ позволяет исключить невоспалительные заболевания сердца, например патологию клапанов, а также помогает мониторировать изменения объемов камер сердца, толщины стенок, функцию ЛЖ на фоне проводимого лечения. И только если пациент не отвечает на стандартное лечение СН, он переводится в специализированную клинику, где есть возможность проведения ЭМБ.

На ЭКГ при миокардите обнаруживаются различные нарушения, хотя ни один из признаков не является ни специфичным, ни достаточно чувствительным. Обычно наблюдается элевация или депрессия сегмента ST с инверсией зубца T. Атрио-вентрикулярная блокада в присутствии дилатации ЛЖ может быть вызвана рядом причин – болезнью Лайма, кардиальным саркоидозом, гигантоклеточным миокардитом.

Традиционные лабораторные маркеры воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), могут служить дополнительным подтверждением воспалительной природы заболевания в совокупности с оценкой клинической картины и результатами других методов диагностики. СОЭ и уровень СРБ всегда повышаются при миокардитах, но по отдельности не являются основанием для постановки диагноза. Кардиоспецифические маркеры обычно повышаются при остром миокардите, инфарктоподобном течении. Кардиальный тропонин имеет более высокую чувствительность при поражении миокарда, чем креатинфосфокиназа, но также не является специфичным маркером. Его нормальный уровень не исключает диагноз миокардита.

Традиционные серологические исследования не информативны в диагностике миокардитов. Например, антитела к вирусу герпеса сохраняются пожизненно после единичного эпизода инфекции, поэтому не могут подтвердить или исключить этиологическую роль этого вируса. Кроме того, известен факт выработки перекрестного иммунитета к другим вирусам. Определенная информация может быть получена только при обследовании пациентов с гепатитом С, риккетсиозом, болезнью Лайма (в эндемических очагах), ВИЧ.

Клинические проявления миокардита очень разнообразны – от субклинического течения, часто описываемого как «нейроциркуляторная дистония», до молниеносной острой СН. Миокардит может вызывать опасные для жизни состояния, такие как аритмии и внезапная кардиальная смерть, кардиогенный шок, критическое снижение систолической функции ЛЖ.

Наибольшие трудности вызывает инфарктоподобный миокардит, клиника которого очень напоминает острый коронарный синдром (ОКС). Такой вариант вызван поражением эндотелия коронарных сосудов, обычно вирусами. Доказана этиологическая роль парвовирусов, вируса простого герпеса 6 типа, риккетсий. При артериитах, вызванных парвовирусом В19, происходит активация тромбоцитов и возможен тромбоз коронарных артерий. Миокардиальное воспаление может приводить к формированию тромбов в ЛЖ и эмболизации коронарных артерий. Вазоактивные кинины или катехоламины, которые вырабатываются в острой фазе воспаления, могут приводить к спазму коронарных артерий.

В случаях острой загрудинной боли с изменениями сегмента ST на ЭКГ и повышением кардиоспецифических биомаркеров пациента необходимо обследовать и вести в соответствии с протоколом по ОКС. Коронарография исключает необходимость ургентного коронарного вмешательства. При интактных коронарных сосудах или если степень стеноза не соответствует остроте клинических проявлений, следует продолжить диагностический поиск с прицелом на подтверждение миокардита. Если есть возможность, не стоит откладывать МРТ-исследование. МРТ позволяет отличить ишемические или постишемические изменения от воспалительных по их локализации, в том числе по расположению очагов фиброза. При воспалительных заболеваниях распространение фиброза происходит из эпикарда в миокард, а при ишемическом это субэндокардиально-миокардиальное поражение. При ишемической болезни сердца очаги фиброза или других изменений всегда ориентированы по ходу сосудов.

Таким образом, МРТ позволяет подтвердить диагноз миокардита у пациентов с инфарктоподобным течением (симптоматикой ОКС) и, наоборот, может исключить этот диагноз и обнаружить коронарогенные причины ремоделирования сердца, которые могли быть упущены на предыдущих этапах диагностики. Вместе с тем следует помнить, что МРТ не является золотым стандартом диагностики миокардита.



Результаты необходимо интерпретировать в контексте клинических проявлений, сроков заболевания.

Миокардит следует заподозрить в случаях остро декомпенсированной СН или ХСН без другой объяснимой причины. Вместе с тем у пациентов с ХСН и кардиомегалией диагноз миокардита следует иметь в виду на последнем месте. Независимо от возраста и наличия или отсутствия проявлений стенокардии больные с кардиомегалией и особенно с графикой блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ должны проходить КВГ и МРТ. КВГ в большинстве случаев обнаруживает причину в коронарных артериях. Известны случаи, когда после 6 лет лечения пациента с диагнозом ДКМП и низкой ФВ ЛЖ на коронарографии выявлялись критические стенозы коронарных артерий. Если ишемическая природа ДКМП подтверждена, МРТ можно отложить, но если состояние пациента не улучшается на фоне стандартного лечения СН, следует рассмотреть возможность проведения МРТ с гадолинием.

Следует отметить существенные гендерные различия клиники и течения миокардитов. Чаще болеют мужчины в возрасте от 20 до 51 года [4]. Различия иммунного ответа определяются влиянием и выработкой половых гормонов. Эстрогены и андрогены напрямую влияют на иммунный ответ в результате взаимодействия с гормональными рецепторами, которые выявлены на иммунокомпетентных клетках, кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках. Возраст клинической манифестации миокардита у мужчин обычно моложе, чем у женщин. У мужчин миокардит характеризуется острым воспалением (участвуют макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки), позже начинается выработка антител. Для женщин более характерно хроническое воспаление (первичная антителоиндуцированная патология) с иммунным ответом Th1-типа и ранним развитием фиброза.

### Лечение и прогноз

Острые миокардиты завершаются выздоровлением в половине случаев в течение 1-4 нед, однако примерно у 25% пациентов развивается постоянная кардиальная дисфункция, а у 12-20% может наступить острая декомпенсация, смерть или прогрессирование до конечной стадии ДКМП, требующей пересадки сердца [7-9]. Единого стандарта лечения не существует, терапия зависит от клинической презентации, течения и осложнений заболевания. Поскольку крупные рандомизированные клинические исследования не проводились, рекомендации по лечению

основываются на консенсусе экспертов [5]. Ключевые принципы – это лечение СН и возникающих на этом фоне аритмий. В отдельных случаях обоснована этиотропная и иммуномодулирующая терапия миокардитов.

Европейские эксперты делят пациентов с миокардитами на две группы: гемодинамически стабильных и нестабильных. Гемодинамически нестабильных пациентов следует вести в соответствии с рекомендациями по лечению СН, в отделении интенсивной терапии с возможностью респираторной поддержки. При фульминантном течении с кардиогенным шоком и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ спасти пациента может только механическая поддержка гемодинамики – экстракорпоральная мембранная оксигенация или устройства помощи ЛЖ как мост к выздоровлению или к трансплантации сердца. Вместе с тем клинический опыт показывает, что долгосрочный прогноз пациентов с молниеносным миокардитом более благоприятный (если пациент переживает критический период 2-4 нед), чем у больных, у которых симптомы миокардита развиваются медленно и клинические проявления не такие тяжелые.

Гемодинамически стабильные пациенты также должны получать стандартную медикаментозную терапию СН. Она показана всем пациентам с кардиомегалией и сниженной ФВ независимо от наличия или отсутствия симптомов. Терапия включает диуретики,  $\beta$ -адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II, при недостаточной эффективности – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

При лечении миокардита следует обратить внимание на выбор  $\beta$ -блокатора. Четыре препарата этого класса – бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол – рекомендованы к применению в терапии СН на основании убедительной доказательной базы, но карведилол – единственный  $\beta$ -блокатор, который помогает бороться с воспалением. При миокардитах практическое значение имеют следующие эффекты карведилола:

- местный противовоспалительный эффект (уменьшает инфильтрацию нейтрофилами поврежденной зоны за счет подавления экспрессии молекул адгезии);
- предотвращение апоптоза в миокарде (угнетает экспрессию апоптозопосредующих белков – Fas и TNF $\alpha$ );

- торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток;
- подавление системной иммуновоспалительной активации.

Для получения кардиопротективного эффекта при СН  $\beta$ -блокатор необходимо титровать до адекватных терапевтических доз. Например, для карведилола оптимальной является доза 50-100 мг/сут. Благоприятные эффекты ингибитора АПФ в отношении обратного ремоделирования камер сердца также

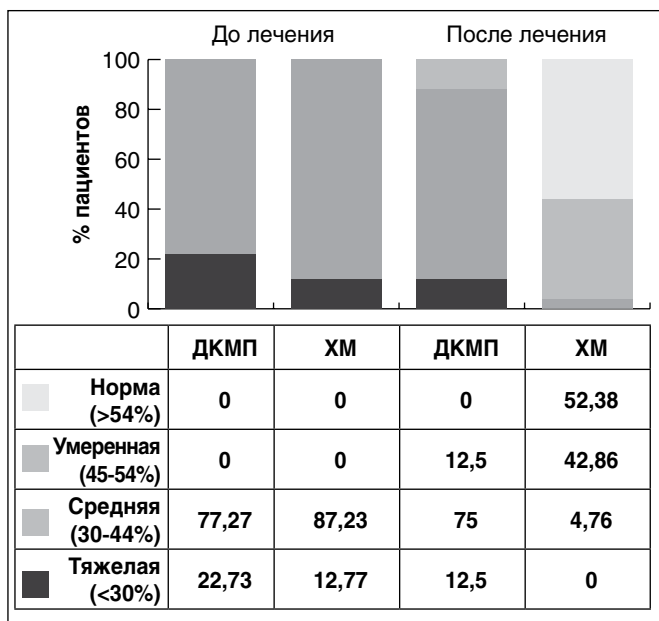


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ на фоне терапии максимальными терапевтическими дозами карведилола и эналаприла у пациентов с ДКМП и ХМ

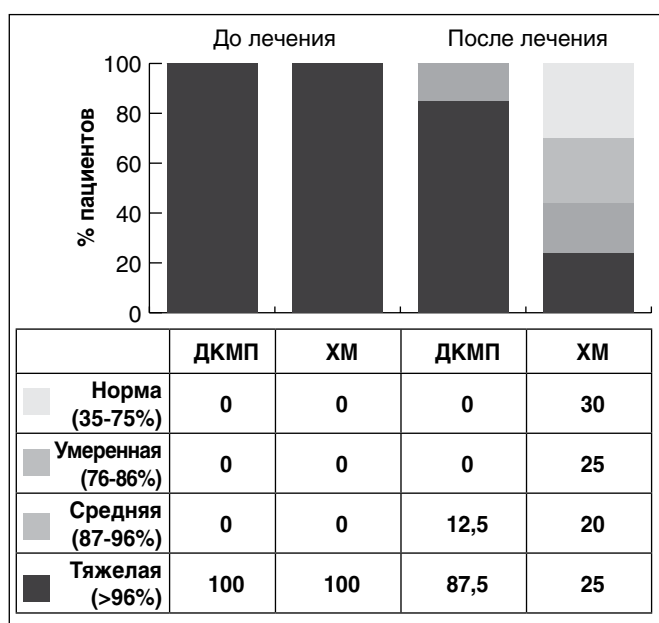


Рис. 2. Динамика индекса конечно-диастолического объема ЛЖ (мл/м<sup>2</sup>) на фоне терапии максимальными терапевтическими дозами карведилола и эналаприла у пациентов с ДКМП и ХМ

развиваются в достаточно высоких дозах. Например, для эналаприла это 20-40 мг/сут.

В ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины накоплен большой опыт лечения больных с хроническим миокардитом (ХМ) максимальными терапевтическими дозами карведилола и эналаприла. Нормализация ФВ ЛЖ достигнута у 52,4% больных ХМ; нормализация размеров ЛЖ (конечно-диастолического объема) – у 30% (рис. 1, 2). Это сопровождалось переходом пациентов в низшие ФК СН (рис. 3). Среди пациентов с ДКМП и миокардитами 70 и 89% соответственно не нуждались в повторных госпитализациях.

Терапию следует продолжать до восстановления сократительной функции миокарда. Критерии отмены не определены, этот вопрос должен решаться индивидуально. По нашему опыту, кардиальные объемы и ФВ ЛЖ могут нормализоваться в сроки от 8 мес до 8 лет и 8 мес. Неправильно считать, что если миокардит с кардиомегалией не отвечает на лечение в первые недели, то это ДКМП с неблагоприятным прогнозом. На фоне адекватной терапии восстановление может наступить и в более поздние сроки.

### Противовирусная и иммуномодулирующая терапия

Для многих вирусных инфекций до сих пор не разработано эффективное этиотропное лечение. Пациентам с подтвержденной герпесвирусной этиологией может быть предложена терапия ацикловиром, ганцикловиром или валацикловиром. Интерферон- $\beta$ -1b оказывает наиболее выраженные эффекты при энтеровирусной и аденовирусной инфекции,

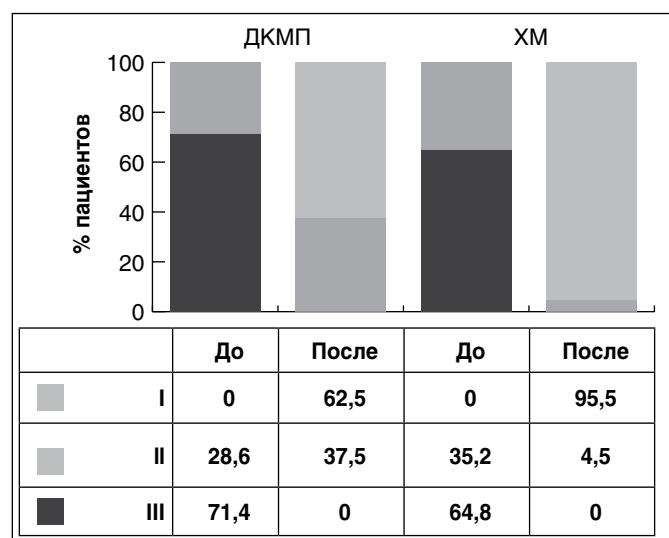


Рис. 3. Распределение пациентов по ФК СН до и после терапии

способствует элиминации вирусного генома, улучшает функцию ЛЖ и ФК СН по NYHA [10, 11]. Однако следует заметить, что роль противовирусной и иммуномодулирующей терапии ограничивается случаями хронической вирусной кардиомиопатии с воспалением или без, когда подтверждена персистенция вируса. По данным, полученным на экспериментальных моделях, вирус покидает миокард максимум через 3 нед. На практике определить наличие вируса и его причинную роль в развитии кардиомиопатии достаточно сложно. Для этого применяются дорогостоящие и не везде доступные методы ЭМБ, ПЦР, иммуногистохимического анализа биоптатов.

Следует подчеркнуть, что короткие курсы иммуномодулирующей терапии (1-2 нед) не эффективны. Показана эффективность интерферона- $\beta$ -1b при назначении в дозах 4-6 млн МЕ в течение 21 нед. Внутривенный иммуноглобулин в высоких дозах в течение 1 года после начала острого миокардита ассоциируется с улучшением функции ЛЖ и тенденцией к улучшению 1-летнего прогноза, но не показал преимуществ по сравнению с глюкокортикоидами и не эффективен у детей. Вместе с тем терапия высокими дозами парентерального иммуноглобулина не вызывает серьезных побочных эффектов и поэтому может быть использована у пациентов с миокардитом (как вирусным, так и аутоиммунным), резистентных к стандартной терапии СН [12].

**Иммуносупрессивная терапия** (глюкокортикоидами, их комбинациями с азатиоприном, циклоспорином) показана в тех случаях, когда после успешной элиминации инфекционного агента сохраняется высокий уровень воспаления в миокарде, а также при аутоиммунных миокардитах, включая гигантоклеточный миокардит и кардиальный саркоидоз. Не следует назначать ее на ранних стадиях заболевания, а также рутинно использовать у пациентов с вирусным миокардитом, так как угнетение раннего иммунного ответа может приводить к хронизации процесса. В зарубежных публикациях обращают на себя внимание высокие дозы и продолжительность терапии. Так, в клинике Charité накоплен опыт использования следующей схемы терапии [12]:

– метилпреднизолон в первые 4 нед в дозе 1 мг/кг массы тела, затем уменьшение на 10 мг каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут;

– азатиоприн в дозе 100-150 мг/сут в зависимости от массы тела.

Курс лечения – 3-6 мес. Эффект сохраняется до 2 лет.

Отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований не позволяет сформулировать рекомендации по использованию иммуносорбции как метода лечения миокардита. Тем не менее этот метод можно считать патогенетически обоснованным, поскольку его целью является удаление антигенов и иммунных комплексов, которые, вероятно, определяют воспалительный ответ при данном заболевании. В небольших исследованиях у пациентов с ДКМП иммуносорбция ассоциировалась с улучшением гемодинамики, уменьшением лимфоцитарных инфильтратов в миокарде [13, 14].

### Литература

1. Mason J.W., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 269-275.
2. Felker G.M., et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine*, 1999; 78: 270-283.
3. Towbin J.A. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296: 1867-1876.
4. Caforio A.L., et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1326-1333.
5. Caforio A.L.P., et al. 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. *European Heart Journal*, 2013; 34: 2636-2648.
6. Коваленко В.М. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект). *Український кардіологічний журнал*, 2014; 3: 15-21.
7. Richardson P., et al. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 1996; 93: 841-842.
8. Leone O., et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc. Pathol.* 2012; 21: 245-274.
9. Kindermann I., et al. Update on myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 779-792.
10. Kuhl U., et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2003; 107: 2793-2798.
11. Schultheiss H.P. The Effect of Subcutaneous Treatment with Interferon-Beta-1b Over 24 Weeks on Safety, Virus Elimination and Clinical Outcome in Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 11, 2008; New Orleans, LA.
12. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2616-2625.
13. Mobini R., et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J. Autoimmun.* 2003; 20: 345-350.
14. Felix S.B., et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three month results from a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1590-1598. ■

# 67-ма щорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів (10-12 березня): що нового по проблемі серцевої недостатності?

## Дослідження VEST: носимий кардіовертер-дефібрилятор запобігає смертельним випадкам у перші місяці після інфаркту

*J. Olgin від імені колективу дослідників VEST*

Згідно з останньою настановою Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA/HRS) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями (JACC, 2017) встановлення постійного імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) показано хворим на постінфарктну симптомну серцеву недостатність (СН) із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $\leq 35\%$ , яка лишається зниженою, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування, але не раніше ніж через 40 днів після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) або 90 днів після реваскуляризації. Разом із тим відомо, що певна частка випадків ранньої смерті зумовлена аритміями, які виникають не безпосередньо після ІМ, а дещо пізніше й від яких іще не захищає ІКД. Окрім того, ФВ ЛШ може відновитись і через 3 міс після ІМ, що потребує перегляду показань до встановлення ІКД.

У багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні VEST вивчалось, чи зможе тимчасовий носимий кардіовертер-дефібрилятор (НКД) у вигляді зовнішнього пристрою на жилеті зменшити частоту випадків раптової серцевої смерті в перші 90 днів після ІМ у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, слугуючи «мостом» до можливого встановлення імплантованого пристрою.

Пацієнтів, які перенесли ІМ та мали ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ , протягом 7 днів після виписки розподіляли в 2 групи: НКД + оптимальна медикаментозна терапія ( $n=1524$ ) та оптимальна медикаментозна терапія ( $n=778$ ). Скринінг і залучення пацієнтів відбувалися з 2008 по 2017 рік у 76 клінічних центрах США, 6 – Німеччини, 24 – Польщі та 2 – Угорщини (середній вік вибірки становив 61 рік; 27% учасників – жінки). У чверті учасників ІМ був не першим у житті; 84% пацієнтів із приводу індексного ІМ перенесли черезшкірне коронарне

втручання, 10% – кардіогенний шок, 10% були реанімовані після фібриляції шлуночків або зупинки серця. Середня ФВ ЛШ після індексного ІМ становила 28,2%.

Середній час носіння НКД в основній групі становив  $14,1 \pm 9,3$  год/добу. За 3 міс спостереження у 13 пацієнтів (0,9%) НКД завдав принаймні 1 дефібриляційний розряд за призначенням, у 7 пацієнтів –  $\geq 2$  розряди. Частота первинної кінцевої точки «раптова серцева смерть або смерть від шлуночкової аритмії» становила 1,6% у групі НКД і 2,4% – у контрольній групі ( $p=0,18$ ; відмінності недостовірні). Проте відмінності за вторинною кінцевою точкою «смерть від будь-яких причин» виявилися достовірними на користь НКД: її частота становила 3,1 проти 4,9% у контрольній групі ( $p=0,04$ ).

Отже, НКД не забезпечує статистично значущого зниження частоти раптової серцевої смерті, проте достовірно знижує загальну смертність у перші 90 днів у постінфарктних пацієнтів із низькою ФВ ЛШ (зниження відносного ризику (ВР) на 35,5%). Призначення НКД доцільне для тимчасового захисту пацієнтів високого ризику з низькою ФВ ЛШ перед тим, як розглядати питання встановлення постійного ІКД через 40-90 днів після перенесеного ІМ.

## OUTSMART-HF: дослідження діагностичної цінності рутинної магнітно-резонансної томографії серця за наявності неішемічної СН

*I. Paterson, F. Erthal, L. Garrard і співавт.*

СН неішемічної етіології досить поширена та в усьому світі переважає над ішемічною СН. Неішемічна СН може бути спричинена багатьма чинниками, й для кожного підтипу передбачене специфічне лікування. Клінічне й ультразвукове обстеження не дають змоги надійно розрізнити підтипи неішемічної СН. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця допомагає в діагностиці неішемічних кардіоміопатій, але вартість цього методу значно вища, а доступність значно менша порівняно з ехокардіографією (ЕхоКГ).



ACC/АНА та Європейське товариство кардіологів дають рекомендації класу I-IIа щодо застосування МРТ серця в пацієнтів із СН, хоча й із низьким рівнем доказів С.

Метою дослідження OUTSMART-HF було визначити, чи допомагає рутинна МРТ серця краще визначити специфічну причину неішемічної СН порівняно з вибірковою МРТ. Рандомізоване дослідження з двома гілками у співвідношенні 1:1 проводили на базі 9 канадських і 3 фінських клінік. До нього були залучені симптомні пацієнти з щойно діагностованою СН або декомпенсацією раніше діагностованої СН і з робочими діагнозами неішемічної кардіоміопатії (з будь-якою ФВ ЛШ) або СН зі збереженою ФВ ЛШ. Протокол передбачав 3 фази: спочатку проводили клінічне обстеження хворих і встановлювали попередній діагноз, потім хворих рандомізували в групи для виконання візуалізаційних досліджень (ЕхоКГ, МРТ), після чого продовжували їх спостерігати до формулювання клінічного діагнозу. Первинною кінцевою точкою слугувало встановлення специфічної етіології СН протягом наступних 3 міс спостереження після проведення візуалізаційних досліджень.

Усього було рандомізовано 258 пацієнтів в основну групу (ЕхоКГ + рутинна МРТ) і 260 пацієнтів – у групу контролю (ЕхоКГ + МРТ серця в окремих пацієнтів). Групи були добре збалансовані

за вихідними характеристиками пацієнтів: середній вік – 59 і 58 років відповідно, анамнез гіпертензії в 53% хворих в обох групах, 25 і 28% відповідно мали цукровий діабет (ЦД), 6 і 4% перенесли ІМ; середня ФВ ЛШ становила  $29 \pm 12$  та  $29 \pm 15\%$  відповідно в основній і контрольній групах. В основній групі МРТ виконували всім пацієнтам, у контрольній групі вибірково за рішеннями лікарів МРТ було виконано 54 хворим із підозрою на інфільтративну, спадкову патологію чи захворювання перикарда.

Як і очікувалося, початкова клінічна оцінка етіології СН була неточною й не мала достовірних відмінностей між групами. Після проведення візуалізаційних досліджень в основній групі специфічну етіологію СН (табл.) вдалося встановити у 85 (34,1%) пацієнтів, а в контрольній – у 73 (29,7%), без статистично значущих відмінностей ( $p=0,27$ ).

Отже, в пацієнтів із попереднім діагнозом неішемічної СН не знайдено відмінностей у встановленні клінічних діагнозів специфічної етіології під час рутинного чи вибіркового застосування МРТ серця, хоча рутинна МРТ частіше виявляла специфічну етіологію СН порівняно з ЕхоКГ (35,7 та 20,1% відповідно;  $p<0,001$ ). Також між групами не було значущих відмінностей щодо виживання пацієнтів без подій. Проте пацієнти зі специфічними причинами СН, визначеними за допомогою методів візуалізації, мали гірші наслідки порівняно з тими, в кого етіологію не вдалося уточнити. Таким чином, виконання МРТ серця в усіх пацієнтів із неішемічною СН підвищує точність візуалізації специфічних причин, але не впливає на точність клінічних діагнозів.

### Дослідження CVD-REAL 2: початок терапії цукрового діабету інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру-2 асоціюється зі зниженням частоти серцево-судинних подій і смертності

**M. Kosiborod**

*від імені колективу дослідників CVD-REAL*

Метою цього масштабного міжнародного дослідження було вивчити взаємозв'язки між початком терапії інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру-2 (SGLT-2) та широким спектром серцево-судинних подій – госпіталізаціями з приводу СН, ІМ, інсультами, а також загальною смертністю в пацієнтів із ЦД 2 типу з трьох великих регіонів світу – Азійсько-Тихоокеанського, Середнього Сходу та Північної Америки. У дослідження залучали пацієнтів із національних баз даних Австралії, Канади, Ізраїлю, Японії, Сінгапуру й Південної Кореї за такими критеріями включення:

Таблиця. Оцінка етіології СН після проведення візуалізаційних досліджень		
Етіологія чи тип СН	Група рутинної МРТ	Група вибіркової МРТ
СН зі збереженою ФВ ЛШ	16 (6%)	17 (7%)
Дилатаційна	134 (54%)	135 (54%)
Запальна	20 (8%)	12 (5%)
Інфільтративна	6 (2%)	3 (1%)
Гіпертрофічна	4 (2%)	1 (0,4%)
Ішемічна	8 (3%)	20 (8%)
Клапанна патологія серця	2 (1%)	8 (3%)
Змішана	17 (7%)	14 (6%)
Інша	18 (7%)	12 (5%)
Невідома	14 (6%)	24 (10%)
СН виключена	10 (4%)	4 (2%)
Специфічна етіологія СН встановлена	85 (34,1%)	73 (29,7%)

- нещодавно призначені SGLT-2 чи інші оральні цукрознижувальні препарати;
- встановлений діагноз ЦД 2 типу;
- вік  $\geq 18$  років;
- наявні дані анамнезу за більш як 1 рік до дати включення в дослідження.

Після залучення 249 348 пацієнтів, які отримали призначення SGLT-2, та 3 668 203 пацієнтів, яким було призначено інші цукрознижувальні препарати, було сформовано дві попарно підібрані когорти по 235 064 пацієнти в кожній, які були добре збалансовані за демографічними та клінічними характеристиками. Статистику кожної з досліджуваних подій у когортах описували за допомогою метода пропорційних моделей Кокса. Первинний аналіз здійснювали для популяції intent-to-treat (ITT), тобто незалежно від того, продовжувалося призначене лікування ЦД 2 типу чи припинялося.

Середній вік пацієнтів становив 57 років; 45% когорти SGLT-2 та 46% когорти інших цукрознижувальних препаратів – жінки; 27 і 26% відповідно мали серцево-судинні захворювання; 53 та 52% відповідно – мікросудинні ускладнення. У двох когортах 63 та 62% пацієнтів відповідно отримували антигіпертензивну терапію; по 9% у кожній когорті – інгібітори АПФ, по 47% – блокатори рецепторів ангіотензину II, по 19% –  $\beta$ -блокатори, по 65% – статини. За лікуванням ЦД 2 типу учасники розподілилися таким чином: 74 та 75% у двох когортах відповідно приймали метформін, 52 та 51% відповідно – похідні сульфонілсечовини, 56 і 55% – інгібітор ДПП-4, по 13% у кожній когорті – тіазолідіндіони, 20 і 19% – інсулін. З ініційованих SGLT-2 переважав дапагліфлозин (75% часу експозиції), значно рідше призначали емпагліфлозин (9%), канагліфлозин (4%), лише в Кореї та Японії – іпрагліфлозин (8%), лише в Японії – лузеогліфлозин (1%) і тофогліфлозин (3%).

За результатами аналізів у пропорційних моделях Кокса для популяції ITT визначено такі співвідношення частоти подій між когортами терапії SGLT-2 та терапії іншими цукрознижувальними препаратами:

- загальна смертність – ВР 0,51 (95% довірчий інтервал, ДІ 0,37-0,70);  $p < 0,001$ ;
- госпіталізації з приводу СН – ВР 0,64 (ДІ 0,50-0,82);  $p < 0,001$ ;
- комбінована кінцева точка «смерть від усіх причин / госпіталізація з приводу СН» – ВР 0,60 (ДІ 0,47-0,76);  $p < 0,001$ ;
- ІМ – ВР 0,81 (ДІ 0,74-0,88);  $p < 0,001$ ;
- інсульт – ВР 0,68 (ДІ 0,55-0,84);  $p < 0,001$ .

За результатами додаткових аналізів жодне із супутніх або перенесених серцево-судинних захворювань не впливало на загальні результати на користь терапії SGLT-2.

Отже, це велике дослідження, засноване на результатах понад 400 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу та з достатньою кількістю подій для кожної кінцевої точки, щоб вважати його статистично значущим, виявило, що ініціація терапії діабету препаратами класу SGLT-2 асоціюється зі зниженням ризиків смерті, госпіталізації з приводу СН, ІМ та інсульту. Ці результати також вказують на те, що сприятливі серцево-судинні ефекти SGLT-2 поширюються за межі етнічних груп і географічних регіонів.

### Дослідження INDIE-HFrEF: неорганічні нітриди не виправдали сподівань щодо покращення якості життя пацієнтів із СН зі збереженою ФВ

**B.A. Borlaug**

*від імені мережі клінічних досліджень СН*

*Національного інституту серця, легенів і крові США*

Непереносимість фізичних навантажень, яка маніфестує у вигляді задишки та втомлюваності, є однією з характерних рис СН зі збереженою ФВ. Є докази того, що в патофізіології цього типу СН ключову роль відіграє порушення сигнального шляху оксиду азоту (NO). Попередні спроби підвищити доступність NO за допомогою органічних нітратів провалилися: ізосорбїду динітрат і мононітрат погано переносяться чи обмежують активність хворих. Неорганічні нітриди розглядалися як нове альтернативне джерело NO для таких пацієнтів. У невеликих одноцентрових дослідженнях вони покращували гемодинаміку й толерантність до навантажень.

У дослідженні INDIE-HFrEF перевірялася гіпотеза, чи зможе неорганічний нітрит при інгаляційному введенні за допомогою небулайзера протягом 4 тиж підвищити пікове споживання кисню під час навантажень у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Окрім цього, були заплановані такі вторинні кінцеві точки, як денна активність пацієнтів за показами акселерометрів; якість життя, пов'язана із СН (за Канзаським опитувальником – KCCQ); рівні натрійуретичного пептиду NT-proBNP; зміни функціонального класу (ФК) СН за NYHA, ЕхоКГ-ознак застою.

Популяція дослідження складалася з пацієнтів середнього віку (68 років) із II-IV ФК СН, середньою ФВ ЛШ (61%), переважно гіпертензивною й ішемічною етіологією СН. Дослідження проводилося

за подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим перехресним дизайном. Після первинного скринінгу та рандомізації на групи пацієнти отримували впродовж 4 тиж терапію нітритом або плацебо, потім навпаки. Нітрит дозували починаючи із 46 мг і до 80 мг за умови задовільної переносимості. Статистичний аналіз проводили для популяції ІТТ.

Початкове пікове споживання кисню становило в середньому 13,8 мл/кг/хв у групі першого призначення плацебо та 13,9 мл/кг/хв у групі першого призначення нітриту. За 4 тиж цей показник дещо покращувався в обох групах (до 18 мл/кг/хв), але між групами не було достовірних відмінностей ( $p=0,27$ ). Їх також не було щодо жодної зі вторинних кінцевих точок. За переносимості нітрит майже не відрізнявся від плацебо: для всіх небажаних ефектів  $p>0,05$ .

Дослідники зробили висновок, що порівняно з плацебо інгаляційний небулізований неорганічний нітрит не покращує толерантність до фізичних навантажень, не впливає на якість життя, рівні натрій-уретичного пептиду та інші показники клінічного статусу хворих на СН зі збереженою ФВ. Ці дані не підтримують доцільність застосування неорганічних нітритів для симптоматичної терапії пацієнтів із СН зі збереженою ФВ, але актуалізують нагальну потребу пошуку альтернативних втручань для відновлення дефіциту NO в цієї категорії хворих.

### **Раптова смерть серед пацієнтів із СН зі збереженою ФВ: аналіз дослідження TOPCAT**

*M. Vaduganathan, B.L. Claggett, N.A. Chatterjee і співавт.*

У цьому дослідженні вивчалися частота та предиктори раптової смерті (РС) або зупинки серця з успішною реанімацією в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Когорту становили 1767 пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (ФВ  $\geq 45\%$ ), які брали участь у дослідженні TOPCAT на території Американського континенту. РС визначали як несподівану смерть стабільного пацієнта. Медіана терміну спостереження становила 3 роки (від 1,9 до 4,4 року). За цей час померли 385 пацієнтів: 72 пацієнти – від РС (19%), 313 осіб – від інших причин окрім РС (81%). Зареєстровано 6 підтверджених випадків зупинки серця з успішною реанімацією, після яких 4 пацієнти вижили, 1 хворий помер від РС і 1 – унаслідок інфекції. Розрахована частота комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» становила 1,4 (1,1-1,8) на 100 пацієнто-років, частота смертельних випадків з інших причин

окрім РС – 5,8 (5,1-6,4) на 100 пацієнто-років. Частота випадків РС / реанімована зупинка серця була чисельно меншою, але статистично недостовірною в пацієнтів, рандомізованих у групу спіронолактону: 1,2 (0,9-1,7) проти 1,6 (1,2-2,2) подій / 100 пацієнто-років; ВР 0,74; 95% ДІ 0,47-1,16;  $p=0,19$ . Пацієнти, які померли від РС або перенесли зупинку серця, були молодшими за тих, що померли від інших причин (70 $\pm$ 9 проти 75 $\pm$ 9 років). Серед них було більше чоловіків (68 проти 54% відповідно), вони мали вищий індекс маси тіла (35 $\pm$ 9 проти 32 $\pm$ 9 кг/м<sup>2</sup> відповідно), а також частіше мали ЦД (58 проти 45% відповідно);  $p\leq 0,05$  для всіх порівнянь. ФВ ЛШ була зіставною в пацієнтів, які померли від РС або перенесли зупинку серця, та в тих, що померли від інших причин: 56 $\pm$ 8 та 57 $\pm$ 8% відповідно;  $p=0,20$ . За часткою перенесених ІМ (29 проти 24% відповідно) та наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС) (57 проти 49% відповідно) ці підгрупи також не мали статистично значущих відмінностей ( $p>0,05$  для обох порівнянь).

Чоловіча стать і діабет, лікований інсуліном, були визначені як незалежні предиктори комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» з помірною дискримінацією (C-statistic 0,65). Інші коваріати, включно з віком, ФВ ЛШ, ІХС, блокадою лівої ніжки пучка Гіса та вихідною терапією, не асоціювалися з РС / зупинкою серця. Стать і ЦД залишилися незалежними предикторами РС / реанімованої зупинки серця після проведення аналізу чутливості результату з виключенням пацієнтів з ІКД, а також залишилися предикторами в окремому аналізі лише для РС. Хоча в дослідженні TOPCAT спіронолактон зменшував частоту клінічних подій, включно з серцево-судинною смертю, за даними цього аналізу, спіронолактон не зменшував ризик РС / зупинки серця порівняно з плацебо.

Автори дійшли висновку, що на РС припадає близько 20% у структурі смертності пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Пацієнти чоловічої статі та з ЦД, який лікують інсуліном, мають підвищений ризик РС або зупинки серця. Хоча загальна кількість подій була невеликою, цей аналіз вказує на значний тягар РС для популяції. Пошук інших предикторів РС допоможе краще зрозуміти природний перебіг СН зі збереженою ФВ, тому при плануванні нових клінічних досліджень треба розглядати РС як важливу кінцеву точку.

*Підготував Дмитро Молчанов ■*



# Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

## ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками<sup>1</sup>

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ<sup>2</sup>
- Не викликає ефекту рикошету<sup>2</sup>
- Посилює дію петльових діуретиків<sup>2</sup>



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

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



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

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



# Рак у пациентов с сердечной недостаточностью: известные факты и пробелы в знаниях

## Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) постоянно увеличивается, особенно среди пожилой популяции. В этом возрасте чаще возникают сердечно-сосудистые заболевания с последующим развитием СН [1, 2]. Успехи, достигнутые в лечении инфаркта миокарда (ИМ), привели к значительному сокращению смертности вследствие этого события, однако результаты борьбы с указанным заболеванием с последующим ремоделированием миокарда остаются весьма скромными, что часто становится причиной СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

Частота встречаемости большинства видов рака также увеличивается с возрастом. Согласно последним оценкам Американского онкологического общества риск развития инвазивного рака любой локализации в возрасте до 49 лет составляет 1:19 и 1:29 для женщин и мужчин соответственно; этот показатель увеличивается до 1:17 и 1:15 в период от 50 до 60 лет; вероятность развития рака на седьмом десятке жизни составляет 1:10 и 1:7, а после 70 лет – 1:4 и 1:3 соответственно. У пациентов с СН нередко выявляются онкологические заболевания, при этом частота встречаемости злокачественных опухолей в этой группе пациентов выше, чем в общей популяции [4, 5].

В этом году Pietro Ameri, Marco Canepa и соавт. опубликовали обзор, посвященный эпидемиологии, диагностике рака у пациентов с СН и клиническим последствиям подобного сочетания.

Авторы статьи отмечают, что проблеме злокачественных новообразований у пациентов с ранее диагностированной СН уделяется меньше внимания, чем проблеме СН, развившейся на фоне применения кардиотоксичных противоопухолевых препаратов. Рак часто не учитывается как сопутствующее заболевание при СН [6], частично из-за того, что онкобольные, как правило, исключаются из рандомизированных контролируемых исследований СН. Кардиоонкологическая исследовательская группа

Ассоциации сердечной недостаточности (АСН) Европейского общества кардиологов (ЕОК) призывает к координации усилий для комплексного решения указанной проблемы. Будущие инициативы должны включать хорошо спланированные исследования, в которых особое внимание будет уделено возникновению злокачественных новообразований при СН с целью получения достоверных данных для разработки терапевтических рекомендаций (в настоящее время рекомендации создаются на основе экспертных заключений, опирающихся на клинический опыт). Данный обзор получил одобрение Исследовательской группы кардиоонкологии, а его идея возникла во время совещания, состоявшегося в ходе Конгресса АСН в 2016 г. во Флоренции (Италия). В частности, наиболее актуальными были признаны следующие вопросы:

- Какова частота рака среди пациентов с уже имеющейся СН?
- Позволяет ли онкологический диагноз прогнозировать СН, и наоборот?
- Как с наименьшим риском проводить онкологическую терапию пациентам с СН?
- Изменяются ли варианты лечения СН после установления онкологического диагноза, прежде всего у пациентов с далеко зашедшей СН?

## Распространенность рака в популяции СН: факты и теории

В ретроспективном анализе распространенность рака среди пациентов с установленной СН была оценена в диапазоне 18,9-33,7 на 1000 человеко-лет [3-5].

В этих исследованиях сообщалось о более высоком риске развития злокачественных новообразований у больных с СН в сравнении с лицами без СН, хотя отмечаются некоторые различия в оцениваемых когортах и используемых статистических методах. Возможно, основанием для такого вывода послужило регулярное динамическое наблюдение пациентов с СН, во время которого обнаруживаются

опухоли на ранних стадиях, что обычно упускается в общей популяции [7-9]. Также возможно, что терапия СН способствует выявлению «тихих» опухолей, на определенном этапе протекающих бессимптомно. В качестве примера можно привести карциному предстательной железы (ПЖ), выявляемую благодаря затрудненному мочеиспусканию в ответ на диуретики, или новообразования кишечника, которые начинают кровоточить в результате длительного антитромботического лечения. Поразительно то, что все эти сценарии хорошо известны в клинической практике, однако не имеют доказательной базы. С другой стороны, симптомы, связанные с опухолью, могут пересекаться с симптомами СН и объясняться наличием кардиологического заболевания, в результате чего рак не диагностируется своевременно [7].

Связь между СН и онкопатологией может быть обусловлена общими факторами риска: помимо старения предрасполагающими как к СН, так и к развитию злокачественных новообразований факторами могут стать некоторые особенности образа жизни пациента (курение, гиподинамия, ожирение) [8, 9]. Также было высказано предположение, что СН сама по себе может способствовать канцерогенезу посредством механизмов, которые еще предстоит изучить. Например, была предложена теория, основанная на туморогенной роли СН-ассоциированного воспаления [3-5], а также гиперактивности симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензина [10, 11].

Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний и популяционных исследований выявил положительную корреляцию между лечением препаратами, которые могут быть использованы при СН (в первую очередь блокаторами рецепторов ангиотензина и дигоксином [12, 13]), и риском развития рака, однако эти результаты были опровергнуты другими исследователями [14, 15]. Основная загвоздка в интерпретации этих данных заключается в проблеме так называемого конкурирующего риска: если пациенты с СН получают жизненно важную терапию, риск развития злокачественных новообразований возрастает [16]. В то же время согласно другим теориям специфические СН-препараты могут оказывать противоопухолевое действие. К примеру, при метастатической карциноме почек наблюдалась более высокая выживаемость без прогрессирования на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (по поводу ранее существовавшей или спровоцированной противоопухолевым лечением артериальной гипертензии) по сравнению с другими

антигипертензивными препаратами. Также получены экспериментальные данные о том, что иАПФ могут потенцировать активность ингибиторов тирозинкиназы эндотелиального фактора роста (ТЭФР) против клеток карциномы почек [17].

Раковые клетки экспрессируют  $\beta$ -адренергические рецепторы на поверхностных мембранах, и их пролиферация увеличивается после воздействия катехоламинов [18], что позволяет говорить о потенциальном ответе на лечение  $\beta$ -блокаторами. Более того,  $\beta$ -адренергические рецепторы могут взаимодействовать с другими мембранными рецепторами, обладающими онкогенной активностью, такими как рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (ЭФР2) [19]. В настоящее время проводится ряд исследований с использованием  $\beta$ -блокаторов и анализом данных канцер-реестров; полученные результаты указывают на то, что  $\beta$ 2-, а не  $\beta$ 1-адренергическая рецепторная блокада может снизить смертность, спровоцированную раком молочной железы (РМЖ) [20]. Статины также «обвинялись» в увеличении заболеваемости раком, однако эта гипотеза недавно была отвергнута [21].

### Прогноз для пациентов с СН и онкопатологией

Недавний анализ базы данных 1,75 млн пациентов (50 тыс. из них имели СН), получавших первичную медико-санитарную помощь в Шотландии, показал, что 5-летняя выживаемость у больных с СН ниже, чем у пациентов с такими распространенными злокачественными новообразованиями, как рак ПЖ и мочевого пузыря (у мужчин) и РМЖ (у женщин) [22]. Прогноз может ухудшаться, если рак развивается на фоне ранее существовавшей СН: эпидемиологические данные указывают на то, что у больных с СН, у которых диагностирован рак, выше уровень смертности от всех причин по сравнению с пациентами с СН без злокачественных новообразований [4] и онкобольными без сопутствующей СН [5]. Вероятно, высокий риск летального исхода является в том числе результатом негативного взаимного воздействия этих состояний и проводимой терапии (аналогично коморбидности при хронических заболеваниях почек или сахарном диабете – СД) [23].

### Терапия рака у пациентов с уже имеющейся СН

СН характеризуется снижением сердечно-сосудистого резерва, который может дополнительно уменьшаться при развитии онкопатологии, вероятно, вследствие усиления активации системного воспаления и усугубления эндотелиальной дисфункции. Сообщается, что у лиц

с колоректальным раком, но без установленного сердечно-сосудистого заболевания отмечаются начальные функциональные нарушения в работе сердца и вегетативной нервной системы, что приводит к снижению физической выносливости и работоспособности [24]. Кроме того, распространенные осложнения злокачественных новообразований, такие как потеря воды и электролитов, а также гормональный дисбаланс могут оказывать влияние на сердечно-сосудистый гомеостаз [25].

Установлено, что увеличение частоты сердечных сокращений ассоциируется с плохой выживаемостью пациентов с манифестирующими злокачественными новообразованиями [26]. В результате пациенты с СН обладают ограниченной способностью переносить хирургические вмешательства по поводу онкопатологии, медикаментозную и лучевую терапию, что может иметь решающее значение в случае необходимости агрессивного воздействия на опухоль. Анализ 100 тыс. случаев немелкоклеточного рака легкого показал увеличение смертности при сопутствующей СН для любой комбинации оперативного вмешательства, химио- или лучевой терапии [27]. Примечательно, что СН была диагностирована у 14-22% пациентов в момент диагностики рака легкого, подтверждая тот факт, что возникновение рака у лиц с ранее существовавшей СН не является редкостью.

### **Обеспокоенность в отношении потенциально кардиотоксичных лекарственных средств**

Многие онкологические методы лечения являются кардиотоксичными, поэтому перед назначением терапии следует тщательно оценивать соотношение польза/риск (противоопухолевая активность / кардиотоксичные побочные эффекты) у пациентов с установленной СН [28]. У некоторых препаратов (антрациклины, 5-фторурацил и капецитабин, ингибиторы тирозинкиназы) потенциал сердечного повреждения особенно высок [29]. Эти лекарственные средства могут вызывать (или усугублять) систолическую или диастолическую дисфункцию ЛЖ, аритмии и ишемию миокарда [30, 31]. Следовательно, их использование у пациентов с уже имеющейся СН должно быть чрезвычайно осторожным и оправданным с точки зрения воздействия на рак и отсутствия альтернативных онкологических методов лечения. Лечение должно сопровождаться соответствующим информированным согласием пациентов и клиническим наблюдением с использованием биомаркеров.

Увеличить риск сердечно-сосудистых событий и негативно влиять на течение СН могут также агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРЛГ) и антиандрогены,

используемые для лечения локального и метастатического рака ПЖ; ингибиторы тирозинкиназы для различных солидных опухолей и хронического миелоидного лейкоза. Накопленные данные свидетельствуют о том, что агонисты ГРЛГ увеличивают риск ишемической болезни сердца и госпитализации при СН [32, 33]. Онкологи, кардиологи и урологи должны знать о побочных эффектах терапии андрогенной депривации, которая часто рассматривается как безопасное лечение по сравнению с химиотерапией, поскольку многие вторичные эндокринные и метаболические изменения развиваются медленно. Традиционная терапия СН (в частности, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и  $\beta$ -блокаторами) была предложена в качестве стратегии сохранения ФВ ЛЖ у пациентов без СН, получающих антрациклины и/или трастузумаб, но на сегодня в этой области отсутствуют согласованные результаты рандомизированных клинических исследований [34, 35]. Отдельные представители  $\beta$ -блокаторов или блокаторов РААС могут обладать более высокой эффективностью в отношении уменьшения выраженности кардиотоксичных эффектов противоопухолевых средств: в исследованиях *in vitro* показано, что карведилол более эффективно, чем селективные  $\beta$ -блокаторы противостоит оксидативному стрессу кардиомиоцитов, индуцируемому противоопухолевыми препаратами [36]. Однако клинические данные, подтверждающие эти результаты, отсутствуют.

### **Подготовка пациентов с СН к противоопухолевой терапии**

После составления протокола лечения рака для пациента с СН перед началом противоопухолевой терапии важное значение имеют общие кардиопротекторные мероприятия. Первоочередной задачей является устранение или уменьшение модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, таких как курение, дислипидемия, артериальная гипертензия и СД. Некоторые сопутствующие заболевания, включая хроническое обструктивное заболевание легких и СД, могут эффективно лечиться в случае, если они своевременно диагностированы [37, 38]. Нельзя пренебрегать фактами, свидетельствующими о наличии у пациента депрессии, поскольку последняя не только ухудшает качество жизни пациентов, но и снижает приверженность к терапии СН [39].

Шкала депрессии Бека и шкала кардиологической депрессии (Cardiac Depression Scale) формально валидированы как надежные инструменты для оценки депрессии у пациентов с СН [40].

В контексте оптимизации управления СН перед началом противоопухолевой терапии рекомендуется провести повторную оценку состояния пациента и определить основную причину СН. Детальная базовая оценка, основанная на результатах электрокардиографии (ЭКГ), изучении кардиологических биомаркеров и использовании визуализационных методов, может помочь в определении тактики лечения. При СН ишемического характера может потребоваться проведение нагрузочных тестов; в отдельных случаях – миокардиальной скintiграфии, но, как правило, более предпочтительна стресс-эхокардиография, чтобы избежать облучения. Если причиной СН является клапанная болезнь сердца, нужно оценить степень клапанного стеноза или регургитации; рекомендуется междисциплинарное обсуждение относительно того, каким образом пациент будет получать противоопухолевую терапию [41-43].

Время, необходимое для достижения максимальных доз иАПФ и  $\beta$ -блокаторов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, а также выбор современных методов лечения злокачественного образования, также являются предметом обсуждения кардиологов и онкологов. Стратегию быстрого титрования доз необходимо рассматривать с осторожностью, если лечение рака не может быть отложено по прогностическим причинам. Однако сегодня нет данных, подтверждающих, что врачи сталкиваются с этими проблемами, поэтому необходимы дополнительные исследования для заполнения существующих пробелов в наших знаниях.

### **Ведение пациентов с СН во время противоопухолевой терапии**

Настоятельно рекомендуется регулярный сердечно-сосудистый мониторинг пациентов с СН, получающих противоопухолевое лечение. Это необходимо для выявления ранних признаков декомпенсации или кардиотоксичности с последующим введением дополнительных мероприятий и, при необходимости, прекращении терапии рака. Также может потребоваться более частый мониторинг с использованием визуализирующих методов и биомаркеров, таких как натрийуретические пептиды [44]. Особое внимание следует уделять конкретным сердечно-сосудистым побочным эффектам онкологических препаратов, например гипертонии или ишемии у пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы [45]. Применение многих системных противоопухолевых препаратов (как кардиотоксичных, так и некардиотоксичных) часто требует большого

количества сопутствующей внутривенной жидкости для минимизации нефротоксичности.

Следует проявлять особую осторожность у пациентов с СН, склонных к задержке жидкости. По возможности общий объем вводимого противоопухолевого препарата должен быть уменьшен, время инфузии пролонгировано, а диуретики следует добавить для улучшения диуреза и снижения риска перегрузки. Клиническое наблюдение должно также включать оценку кардиальных имплантируемых электронных устройств (КИЭУ) до и после лучевой терапии из-за риска дисфункции или повреждения рассеянной радиацией [46]. Следует избегать прямого облучения КИЭУ, при этом предполагаемая суммарная доза КИЭУ должна быть ограничена. Мониторинг ЭКГ должен быть доступен во время сеансов лучевой терапии пациентов с кардиостимулятором. Кардиографическая визуализация необходима после облучения груди, например при лимфоме или РМЖ [47]. В то же время осведомленность о возможных проблемах при применении противоопухолевых препаратов у пациентов с СН не должна приводить к врачебной инертности или отказу от спасающих жизнь лекарственных средств. Последствия такой позиции были продемонстрированы при наблюдении более 5 тыс. пациентов с локальным колоректальным раком, среди которых больные с СН на 50% реже получали адьювантную химиотерапию, чем те, у которых СН не было. В этом исследовании у больных, получавших химиотерапию, уровень выживаемости был выше в обеих подгруппах – с и без СН [48].

### **Риски, сопряженные со снижением доз или отказом от лекарственных средств, применяемых при СН**

Опыт показывает, что сложное лечение СН часто упрощается путем уменьшения доз или даже прекращения приема лекарственных средств из-за ухудшения состояния здоровья на фоне применения противоопухолевых препаратов. Существует несколько объяснений этой тактики: гипотония, истощение электролитов и острое ухудшение функции почек, вызванное рвотой и/или диареей у пациентов с манифестацией рака или получающих химиотерапию.

Безопасность спиронолактона при гормонально-чувствительных злокачественных новообразованиях не была четко установлена, поэтому у таких пациентов разумной альтернативой является эплеренон [49].

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенное осложнение СН [50], а также кардиотоксической химиотерапии, что следует учитывать при появлении симптомов декомпенсации. Прямые пероральные



антикоагулянты рекомендуются для профилактики артериальной тромбоэмболии, связанной с ФП, с учетом более благоприятного профиля польза/риск по сравнению с варфарином [51]. Это справедливо для пациентов с СН, у которых эффективность применения антикоагулянтов сопоставима или превосходит таковую варфарина при лучшем профиле безопасности [52]. У пациентов с СН и онкологическим заболеванием также существует значительный риск тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии и тромбоза, связанного с центральным венозным катетером, который в совокупности определяется как венозная тромбоэмболия. В этом контексте долгосрочная безопасность и эффективность прямых пероральных антикоагулянтов остаются неизвестными и в настоящее время изучаются в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. До получения результатов этих исследований низкомолекулярный гепарин остается предпочтительным лекарственным средством для профилактики и лечения ассоциированной с раком венозной тромбоэмболии [53]. Кроме того, вызывают озабоченность последствия возможного взаимодействия прямых антикоагулянтов и противоопухолевых препаратов, поскольку пациенты, принимающие последние, не были включены ни в клинические испытания, ни в наблюдательные реестры [53].

### Использование современных инструментов и методов лечения

При СН и онкопатологии имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) может быть противопоказана. Сегодня эта возможность является темой для дискуссий, в результате которых будет сделан вывод – будет ли полезна пациентам ИКД в качестве метода первичной профилактики [54].

Иммуносупрессия после трансплантации также представляет риск в плане развития рецидива злокачественных новообразований [55]. Наличие онкопатологии в анамнезе не обязательно служит препятствием для кардиальной трансплантации [56, 57]. И напротив, текущая малигнизация, в отличие от локализованного немеланомного рака кожи, служит абсолютным противопоказанием для применения указанного метода [57].

### Выводы и пробелы в знаниях

Диагностика рака не является необычным событием у пациентов с СН и влечет за собой важные последствия с точки зрения исходов заболеваний и результатов сердечно-сосудистого и противоопухолевого лечения. Тесное

сотрудничество между кардиологами и онкологами имеет огромное значение при ведении таких пациентов.

Научные доказательства, на которых могут основываться клинические решения, весьма ограничены, однако эпидемиологические данные показывают, что проблема возникновения рака при СН приобретает все большую актуальность и все большее распространение вследствие старения мировой популяции и увеличения выживаемости после инфаркта и онкологических заболеваний. Для изучения эффектов анти-ЭФР2-препаратов у пациентов с умеренно сниженной сердечной функцией было организовано исследование SAFE-HEaRt [58]. Для уточнения пороговых значений, при которых лечение онкопатологии не следует назначать пациентам с уже существующей СН, необходима разработка оптимальных кардиопротекторных и эпиднадзорных стратегий.

### Литература

1. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. Christ M., Stork S., Dorr M., Heppner H.J., Muller C. et al. Germany Project. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1009-1018.
3. Hasin T., Gerber Y., McNallan S.M., Weston S.A. et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:881-886.
4. Hasin T., Gerber Y., Weston S.A., Jiang R. et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:265-271.
5. Banke A., Schou M., Videbaek L., Moller J.E. et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260-266.
6. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G. et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-2293.
7. O'Leary N., Murphy N.F., O'Loughlin C., Tiernan E. et al. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:406-412.
8. Thavendiranathan P., Nolan M.T. An emerging epidemic: cancer and heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:113-121.
9. Farmakis D., Stafylas P., Giamouzis G., Maniadas N., Parissis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol* 2016;203:279-281.
10. Le C.P., Nowell C.J., Kim-Fuchs C., Botteri E. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun* 2016;7:10634.
11. Egami K., Murohara T., Shimada T., Sasaki K. et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest* 2003;112:67-75.
12. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-636.
13. Biggar R.J., Andersen E.W., Kroman N., Wohlfahrt J., Melbye M. Breast cancer in women using digoxin: tumor characteristics and relapse risk. *Breast Cancer Res* 2013;15: R13.
14. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E. et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011;12:65-82.
15. Couraud S., Dell'Aniello S., Bouganim N., Azoulay L. Cardiac glycosides and the risk of breast cancer in women with chronic heart failure and supraventricular arrhythmia. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:619-626.
16. Wuerzner G., Burnier M., Waeber B. Critical review of cancer risk associated with angiotensin receptor blocker therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:741-747.

17. McKay R.R., Rodriguez G. E., Lin X., Kaymakcalan M. D. et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2471-2479.
18. Coelho M., Soares-Silva C., Brandao D. et al. Beta-adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:275-291.
19. Sysa-Shah P., Tocchetti C. G., Gupta M., Rainer P.P. et al. Bidirectional cross-regulation between ErbB2 and beta-adrenergic signalling pathways. *Cardiovasc Res* 2016;109:358-373.
20. Barron T. I., Connolly R. M., Sharp L., Bennett K., Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29:2635-2644.
21. Mei Z., Liang M., Li L., Zhang Y. et al. Effects of statins on cancer mortality and progression: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts including 1,111,407 individuals. *Int J Cancer* 2017;140:1068-1081.
22. Mamas M. A., Sperrin M., Watson M. C., Coutts A. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095-1104.
23. Omersa D., Farkas J., Erzen I., Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004-2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1321-1328.
24. Cramer L., Hildebrandt B., Kung T., Wichmann K. et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1310-1319.
25. Farmakis D., Parisis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-953.
26. Anker M. S., Ebner N., Hildebrandt B., Springer J. et al. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1524-1534.
27. Kravchenko J., Berry M., Arbeeve K. et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer* 2015;88:85-93.
28. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19:9-42.
29. Bloom M. W., Hamo C. E., Cardinale D. et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9: e002661.
30. Mercurio V., Pirozzi F., Lazzarini E. et al. Models of heart failure based on the cardiotoxicity of anticancer drugs. *J Card Fail* 2016;22:449-458.
31. Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G. et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol* 2017;227:11-17.
32. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A., Adolfsson J., Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386-396.
33. Martin-Merino E., Johansson S., Morris T., Garcia Rodriguez L. A. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf* 2011;34:1061-1077.
34. Boekhout A. H., Gietema J. A., Milojkovic Kerklaan B., van Werkhoven E. D. et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030-1037.
35. Gulati G., Heck S. L., Ree A. H., Hoffmann P. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-1680.
36. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P. et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:837-846.
37. Canepa M., Temporelli P. L., Rossi A. et al. GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF trial. *Cardiology* 2017;136: 128-137.
38. Canepa M., Straburzynska-Migaj E., Drozd J., Fernandez-Vivancos C., Pinilla JMG, Nyolczas N, Temporelli PL, Mebazaa A, Lainscak M, Laroche C, Maggioni AP, Piepoli MF, Coats AJ, Ferrari R, Tavazzi L; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017 Sep 26. <https://doi.org/10.1002/ejhf.964>.
39. Ghosh R. K., Ball S., Prasad V., Gupta A. Depression in heart failure: intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. *Int J Cardiol* 2016;224:170-177.
40. Freedland K. E., Carney R. M., Rich M. W. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1773-1782.
41. Lancellotti P., Pellikka P. A., Budts W. et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191-1229.
42. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102-1111.
43. Lund L. H., Braunschweig F., Benson L., Stahlberg M. et al. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19: 1270-1279.
44. Lenihan D. J., Stevens P. L., Massey M., Plana J. C. et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;22:433-438.
45. Schmidinger M., Bergler-Klein J. Therapy management of cardiovascular adverse events in the context of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2012;19:796-804.
46. Viganego F., Singh R., Fradley M. G. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:52.
47. Lancellotti P., Nkomo V. T., Badano L. P., Bergler-Klein J. et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-740.
48. Gross C. P., McAvay G. J., Guo Z., Tinetti M. E. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007;109:2410-2419.
49. Lother A., Bergemann S., Kowalski J., Huck M. et al. Inhibition of the cardiac myocyte mineralocorticoid receptor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res* 2018;114:282-290.
50. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M. G. et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016;133:484-492.
51. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
52. Savarese G., Giugliano R. P., Rosano G. M. et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2016;4:870-880.
53. Farge D., Bounameaux H., Brenner B. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17: e452-466.
54. Ruwald A. C., Vinther M., Gislason G. H. et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers. *Eur J Heart Fail* 2017;19:377-386.
55. Sigurdardottir V., Bjortuft O., Eiskjaer H., Ekmehag B. et al. Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1276-1280.
56. Feldman D., Pamboukian S. V., Teuteberg J. J., Birks E. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-187.
57. Banner N. R., Bonser R. S., Clark A. L. et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520-1527.
58. Lynce F., Barac A., Tan M. T., Asch F. M. et al. SAFE-HEaRT: rationale and design of a pilot study investigating cardiac safety of HER2 targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular function. *Oncologist* 2017;22:518-525.

Статья подготовлена по материалам обзора  
Pietro Ameri, Marco Canepa и соавт.; *European Journal of Heart Failure* (2018), doi:10.1002/ejhf.1165

Подготовила Александра Демецкая ■

# До питання раціональної антикоагулянтної терапії для профілактики інсультів у пацієнтів із фібриляцією передсердь

*В.М. Коваленко, О.С. Сичов, О.М. Пархоменко,  
Л.Г. Воронков, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко, О.Г. Несукай*  
Асоціація кардіологів України

**Ф**ібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша аритмія у світовій популяції й один із найчастіших коморбідних станів у пацієнтів із серцевою недостатністю як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Головною небезпекою ФП є розвиток ішемічного інсульту внаслідок емболізації мозкових артерій тромбами, які формуються в лівому передсерді через його хаотичні скорочення та застій крові.

Епідеміологічні дані різняться, але вважається, що наявність ФП у 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту й кожен п'ятий його випадок зумовлений цією аритмією. Причому ризик кардіоемболічного інсульту чи системної емболії іншої локалізації не залежить від тяжкості симптомів ФП або її форми. Асимптомна пароксизмальна ФП, яку лікарі часто сприймають як доброякісний стан, такою самою мірою підвищує ймовірність настання мозкової катастрофи, що й персистуюча чи постійна форми цієї аритмії. Тому згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із лікування ФП (2016) епізоди аритмії тривалістю від  $\geq 5$  хв, виявлені на електрокардіограмі, є підставою для оцінки ризику інсульту, яку визначають за шкалою  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  (ця шкала є валідованим і визнаним клінічним інструментом для повсякденного застосування).

Характер тромбоутворення при ФП (внутрішньопорожнинні фібринові тромби) диктує необхідність призначення перорального антикоагулянту для позитивного запобігання інсульту всім пацієнтам із ФП, в яких оцінка за  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  становить  $\geq 2$  бали. В європейських рекомендаціях із лікування пацієнтів із ФП

і в національній адаптованій клінічній настанові (Асоціація кардіологів України, Асоціація аритмологів України, 2016) вказується, що антитромбоцитарна терапія ацетилсаліциловою кислотою чи клопідогрелем значно поступається пероральним антикоагулянтам за ефективністю.

До створення та впровадження так званих інноваційних пероральних антикоагулянтів (НОАК: ривароксабан, дабігатран, апіксабан тощо) єдиними засобами запобігання інсультів у пацієнтів із ФП були антагоністи вітаміну К (АВК: варфарин, аценокумарол, фенпрокумон тощо). Серед них варфарин є найбільш вивченим і найчастіше призначається хворим; він достовірно знижує ризик кардіоемболічного інсульту порівняно з антиагрегантами (М.І. Aguilar et al., 2007). У пацієнтів із протезованими клапанами серця та мітральним стенозом від середнього до важкого ступеня варфарин і досі залишається єдиним стандартом пероральної антикоагуляції. Проте АВК характеризуються низкою недоліків: вузький терапевтичний діапазон доз, необхідність постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (лише цей показник є адекватним індикатором антикоагуляційного ефекту АВК), висока індивідуальна варіативність ефекту, множинні фармакокінетичні взаємодії й несумісності з іншими ліками та продуктами харчування. Тобто АВК – ефективні, але незручні в застосуванні препарати.

Ось чому останні європейські й американські рекомендації щодо лікування ФП заохочують широке впровадження НОАК як більш зручної терапії, що не потребує моніторингу МНВ

і забезпечує передбачувану антикоагуляцію при застосуванні в стандартних дозах (Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016; Рекомендації Американської асоціації серця, Американської асоціації інсульту, Американської колегії кардіології та Товариства серцевого ритму, 2014).

Крім того, результати метааналізів, досліджень і дані, отримані з реєстрів пацієнтів із ФП у реальній практиці, вказують на те, що терапія НОАК на відміну від АВК є не лише зручнішою, а й безпечнішою й ефективнішою. Так, метааналіз досліджень III фази, присвячених профілактиці інсульту та системної емболії при ФП, дав змогу встановити, що на тлі прийому НОАК (порівняно з групами варфарину) на 19% зменшувався відносний ризик інсульту чи системної емболії, на 52% – відносний ризик внутрішньочерепних крововиливів, на 14% – великих кровотеч і на 10% – відносний ризик смерті (С.Т. Ruff et al., 2014).

Незважаючи на очевидні та доведені переваги НОАК, АВК як і раніше використовуються в рутинній клінічній практиці у зв'язку з переконливими доказами ефективності при значно меншій вартості препаратів. Відомо, що ефективність профілактики інсульту та частота основних побічних ефектів – кровотеч різної локалізації – на тлі застосування АВК значною мірою залежить від того, як довго пацієнт перебуває в так званому терапевтичному вікні антикоагуляції (time in therapeutic range, TTR), коли МНО підтримується в межах 2,0-3,0 (J.L. Ferreira et al., 2010). Пацієнти на терапії АВК, у яких погано контролюється МНО, мають високий ризик як тромбоемболічних подій, так і кровотеч, а при TTR <60% потенційна шкода від АВК перевищує потенційну користь (А.М. Gallagher et al., 2011). З огляду на результати численних досліджень, світова наукова спільнота вважає, що пацієнтів, у яких погано контролюється чи не піддається стабілізації МНВ, бажано переводити на терапію НОАК.

Як показав аналіз результатів основних досліджень НОАК у профілактиці інсульту при ФП (ROCKET-AF для ривароксабану, RE-LY для дабігатрану та ARISTOTLE для апіксабану), підвищення якості контролю МНВ (збільшення TTR) на тлі прийому АВК знижує ризик тромбоемболічних подій, але істотно не корелює зі зменшенням ризику великої кровотечі (А. Amin et al., 2014).

Реальна практика це підтверджує. Так, за даними Дрезденського реєстру НОАК, на тлі прийому АВК великих кровотеч було фактично більше, ніж у пацієнтів, які були переведені на ривароксабан, незважаючи на те що оцінки ризику кровотеч за шкалою HAS-BLED у пацієнтів когорти НОАК були вищими, а якість контролю МНВ у когорті АВК була досить високою, з TTR >70% (F. Michalski et al., 2015; J. Hecker et al., 2016).

Із 2011 р. ми маємо змогу оцінювати ефективність і безпечність пероральної антикоагулянтної терапії (АКТ) у пацієнтів із ФП за даними найбільшого міжнародного реєстру реальної практики GARFIELD. До нього залучені пацієнти різноманітних медичних закладів: від університетських клінік до районних лікарень. Результати аналізу 4 послідовних когорт GARFIELD-AF (1-ша – 2010-2011 рр., 2-га – 2011-2013 рр., 3-тя – 2013-2014 рр., 4-та – 2014-2015 рр.), які включили майже 40 тис. пацієнтів із неклапанною ФП, свідчать про глобальну позитивну тенденцію щодо застосування АКТ відповідно до сучасних рекомендацій. Частка пацієнтів, котрі отримують антикоагулянти, зросла майже на 15% (1-ша когорта – 57,4%; 4-та – 71,1%). При цьому застосування АВК зменшилося (1-ша когорта – 53,2%; 4-та – 34,0%), а застосування НОАК – істотно збільшилося (1-ша когорта – 4,2%; 4-та – 37,0%) (А.С. Camm et al., 2017).

У реєстрі GARFIELD-AF бере участь і Україна, проте статистика невтішна. У структурі призначень пероральних антикоагулянтів пацієнтам із ФП переважають АВК. За оцінками призначень кардіологів у 2017 р., у 80% випадків призначалися АВК і лише у 20% – НОАК, із них 17% – інгібітори Ха фактора згортання крові, 3% – інгібітори тромбіну. На жаль, часто практикується безконтрольне використання АВК, що значно утруднює профілактику інсульту та збільшує ризик геморагічних ускладнень (О.М. Пархоменко, 2018).

Усвідомлюючи ці проблеми та їх соціальну значущість, Асоціація кардіологів України та Президія Асоціації аритмологів України 26-27 жовтня 2017 р. провели Експертну раду для розгляду питань діагностики, лікування й запобігання ускладнень порушень ритму серця, визначення напрямів покращення організації надання допомоги цій категорії хворих. Зокрема, обговорювалися питання АКТ у пацієнтів із ФП. Підсумком Експертної ради стали доповнення



до національних рекомендацій із діагностики й лікування ФП (табл.).

Також слід відзначити ініціативу щодо підвищення якості АКТ в Україні. 2 березня 2018 р. Асоціація кардіологів України та ТОВ «Байер» уклали Меморандум про співпрацю та координацію зусиль у рамках соціальної програми для пацієнтів із ФП «PROSTIR без інсульту» (далі – Програма). Програма спрямована на покращення обізнаності пацієнтів із ФП щодо ефективних методів профілактики інсульту, підвищення ефективності АКТ для запобігання інсульту та зменшення серцево-судинної смертності в Україні.

Одними із завдань Програми є формування та впровадження сучасних критеріїв оцінки ефективності АКТ, що передбачає таке:

- сприяння впровадженню в клінічну практику сучасних стандартів АКТ при ФП шляхом розповсюдження друкованих примірників відповідних рекомендацій і настанов, а також під час лекцій членів Асоціації кардіологів України;
- сприяння впровадженню Асоціацією кардіологів України рекомендацій і заходів щодо поліпшення результативності АКТ, а саме необхідність розрахунку часу в терапевтичному діапазоні МНВ

(ТТР) на кожному візиті пацієнта за допомогою одного із зазначених методів:

- використання валідованих методів вимірювання (наприклад, методу Rosendaal) для комп'ютеризованого підрахунку;
- визначення % значень у терапевтичному діапазоні для ручного підрахунку;
- контроль МНВ у лабораторіях, що забезпечують автоматизований підрахунок ТТР;
- здійснення заходів, що ініційовані партнерами Програми, для підвищення обізнаності лікарів і пацієнтів щодо ефективних методів профілактики інсульту при ФП і подальше впровадження критеріїв ефективності АКТ у клінічну практику лікарів-кардіологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини та інших суміжних спеціалістів, які проводять консультування, лікування та профілактику ускладнень у хворих на ФП;
- підвищення обізнаності пацієнтів щодо ефективних методів профілактики інсульту при ФП, розповсюджуючи інформаційні матеріали співробітниками медичних установ, які здійснюють консультування, лікування та профілактику ускладнень у хворих на ФП.

Таблиця. Рутинні заходи щодо поліпшення результативності АКТ

Рутинні заходи щодо поліпшення результативності АКТ	Клас рекомендації	Рівень доказів
Необхідно <b>проактивно виявляти пацієнтів</b> , які не перебувають у цільовому діапазоні МНВ при прийомі АВК	IIa	B
Оцінку МНВ на початку терапії АВК необхідно здійснювати <b>1 раз на 3 дні</b> . Після досягнення терапевтичного значення МНВ (тобто отримання двох послідовних результатів МНВ у межах терапевтичного діапазону) – щомісяця	I	A
Час у терапевтичному діапазоні МНВ (ТТР) необхідно підраховувати під час кожного візиту пацієнта (з урахуванням регулярності вимірювань МНВ): • використовувати валідовані методи вимірювання (наприклад, метод Rosendaal) для комп'ютеризованого підрахунку; • % значень у терапевтичному діапазоні для ручного підрахунку; • виключати показники за перші 6 тиж застосування АВК; • урахувати дані щонайменше за 6 міс; • рекомендувати контроль МНВ у лабораторіях, що забезпечують автоматизований підрахунок ТТР	IIa	B
Терапія АВК не рекомендована за умови поганого контролю МНВ, а саме: • $\geq 2$ результати МНВ $\geq 5$ за останні 6 міс; • 1 результат МНВ $> 8$ за останні 6 міс; • 2 результати МНВ $< 1,5$ за останні 6 міс; • утримання МНВ у терапевтичному діапазоні (2,0-3,0) $< 70\%$ часу	III	B
Якщо в пацієнтів із ФП виявлено ознаки поганого контролю МНВ або регулярно проводити контроль МНВ неможливо, необхідно перевести пацієнта на один із НОАК (ривароксабан, дабігатран, апіксабан)	I	B
У пацієнтів із ФП антиагрегантна терапія як альтернатива НОАК не рекомендована	III	B

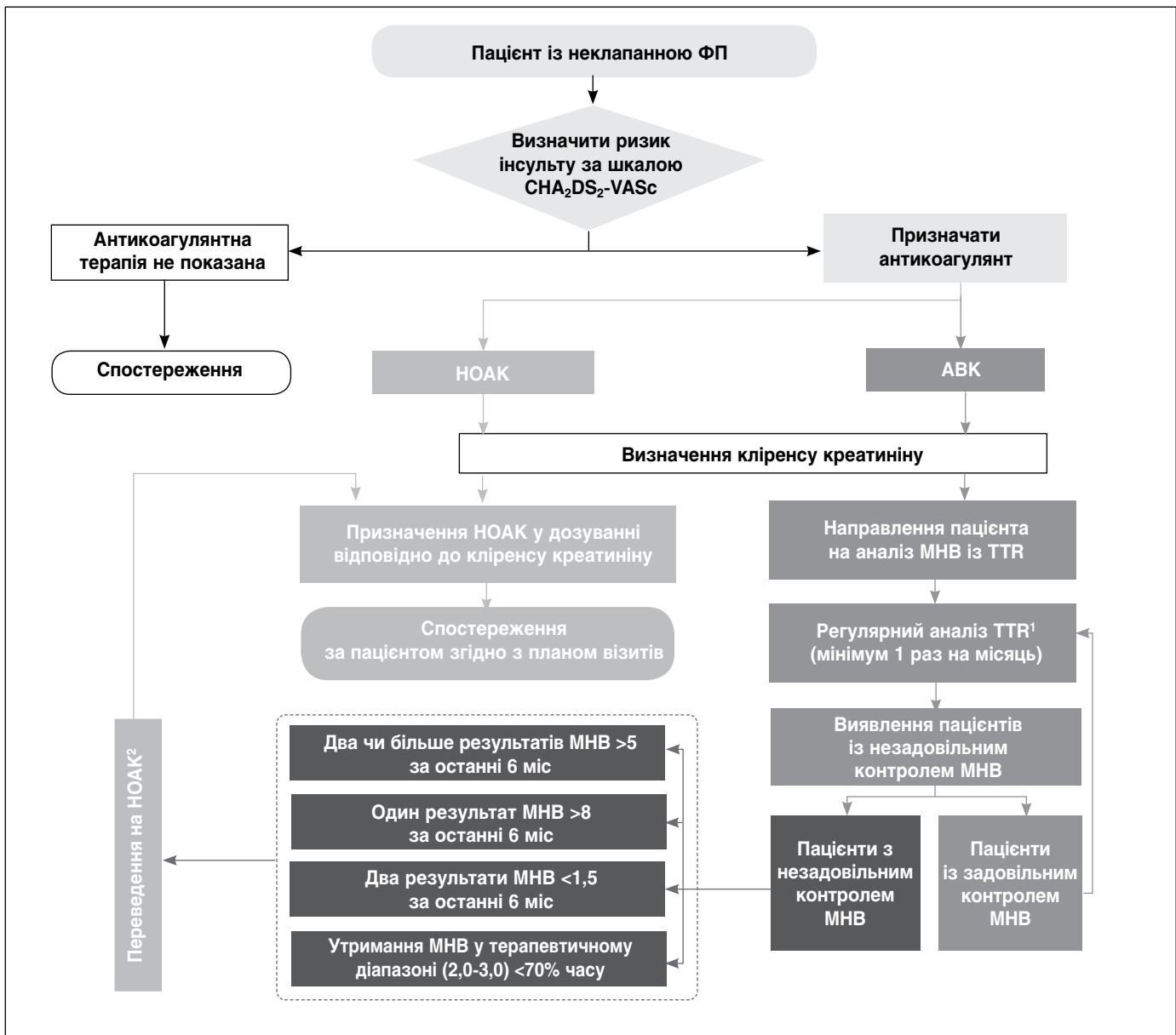


Рис. Алгоритм АКТ для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП

Примітки. <sup>1</sup>Оцінку МНВ на початку терапії АВК необхідно здійснювати 1 раз на 3 дні, а після досягнення терапевтичного значення МНВ (тобто отримання двох послідовних результатів МНВ у межах терапевтичного діапазону) – щомісяця.

<sup>2</sup>Тільки пацієнтів, яким може бути призначений НОАК згідно з інструкцією для медичного застосування препарату.

У рамках програми запропоновано практичний алгоритм оптимізації АКТ для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП (рис.). Період

реалізації Програми: березень 2018 р. – грудень 2019 р. Програма відкрита для інших організацій, асоціацій, компаній, що мають намір залучитися до ініціативи. ■

# Жирова дисплазія правого шлуночка та некомпактність міокарда лівого шлуночка в пацієнтки похилого віку з хронічною стабільною ішемічною хворобою серця

Л.П. Паращенко, Г.Є. Дудник, С.В. Федьків, Є.Б. Єршова, С.В. Поташов, О.В. Гладкий, А.Ю. Рибак, І.О. Дюдїна, Л.Г. Воронков  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

## Клінічна інформація

Пацієнтка П., 1944 р. н. 29.09.2016 р. поступила у відділення серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (далі – Інститут) зі скаргами на загальну слабкість, відчуття стискання за грудиною при фізичних навантаженнях (ході до 500 м), що минає після відпочинку. Нітрогліцерином не користувалася. Пацієнтка акцентує увагу на схильності до «рідкого пульсу».

**Анамнез захворювання:** вважає себе хворою з 22.09.2016 р., коли втратила свідомість (тривалість синкопального епізоду невідома). Зазначає, що артеріальний тиск (АТ) ніколи не підвищувався >130/80 мм рт. ст. До лікарів раніше не зверталася, ліків не приймала.

**Анамнез життя:** виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, останнє загострення понад 30 років тому. У 1994 р. – тотальне вилучення лівої долі щитоподібної залози з приводу багатовузлового зоба 3 ступеня.

**Клініко-інструментальне обстеження:** при надходженні в стаціонар стан хворої задовільний. Будова тіла нормостенічна, зріст – 165 см, маса тіла – 65 кг, індекс маси тіла – 23,8 кг/м<sup>2</sup>. При аускультатії легень дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця перкуторно не розширені, тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 60 уд/хв. АТ – 110/80 мм рт. ст. При пальпації живота печінка не виступає з-під краю реберної дуги, м'яка, безболісна, край круглий. Периферичні набряки відсутні.

За даними лабораторних досліджень, у клінічних аналізах крові, сечі та біохімічних аналізах, окрім ліпідограми, патологічних відхилень не виявлено.

**Ліпидограма:** холестерин (ХС) загальний – 6,3 ммоль/л; тригліцериди – 0,59 ммоль/л; ХС ліпопротеїнів високої щільності – 1,7 ммоль/л; ХС ліпопротеїнів низької щільності – 4,33 ммоль/л; ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності – 0,27 ммоль/л; індекс атерогенності – 2,7.

**Швидкість клубочкової фільтрації,** розрахована за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), – 81 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Тиреотропний гормон – 2,74 мкМО/мл. Тропоніновий тест – негативний (у динаміці).

**Електрокардіограма (ЕКГ):** ритм синусовий, регулярний; ЧСС – 55-50 уд/хв. Інтервал PQ – 0,18 с; комплекс QRS – 0,08-0,10 с; інтервал QT – 0,40 с; кут  $\alpha$  – 8°. Ознаки можливих дрібновогнищевих змін у передньо-перегородковій, верхівковій і передньо-боковій ділянках лівого шлуночка (ЛШ) у вигляді слабконегативних зубців Т у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>. Перевага біопотенціалів ЛШ. Попередні ЕКГ для порівняння відсутні. Графіка подальших ЕКГ, зареєстрованих у період перебування пацієнтки у стаціонарі, – без істотної динаміки (рис. 1).

**Рентгенографія органів грудної порожнини:** легеневі поля прозорі. Малюнок нечіткий, у нижніх відділах збагачений і деформований. Корені легень – нечіткі, малоструктурні, деформовані, визначаються поодинокі кальцинати. Синуси вільні. Тінь серця помірно розширена вліво в нижніх відділах.

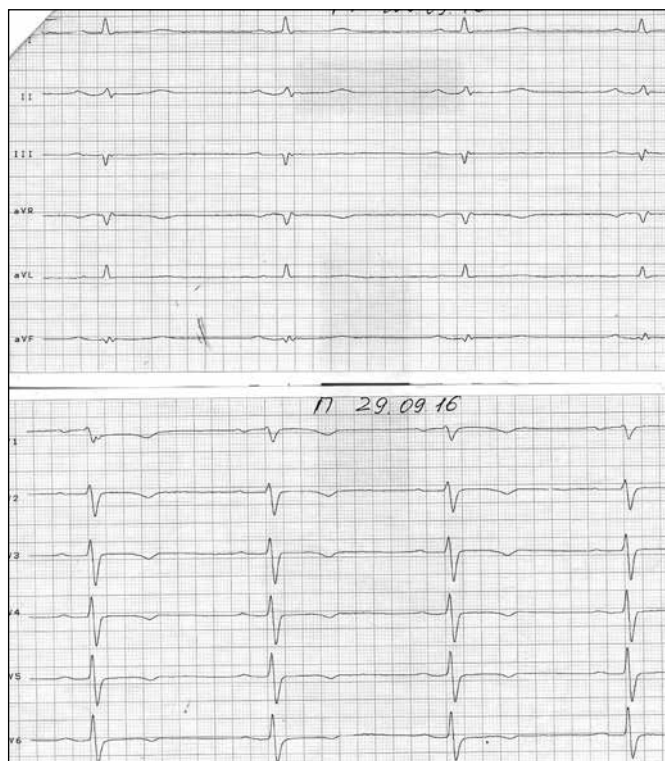


Рис. 1. ЕКГ пацієнтки П.



Рис. 2. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини

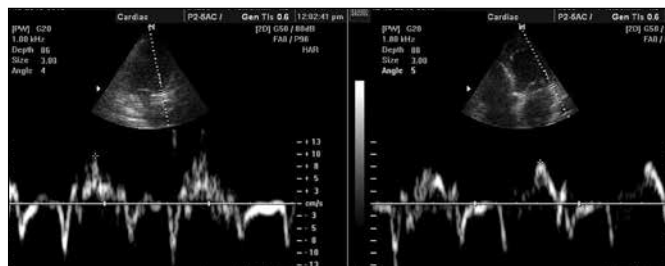


Рис. 3. Високі швидкості рухів мітрального кільця, що свідчать про збережену функцію субендокардіального шару міокарда

Звапнення на рівні дуги аорти. Наявні базальні кардіодіафрагмальні спайки. Кардіторакальний індекс – 47% (рис. 2).

**Консультація невролога.** Дисциркуляторна енцефалопатія 2 ступеня, атактичний синдром, лівостороння пірамідна недостатність, синдром когнітивних порушень. Рекомендовано провести магнітно-резонансну томографію (МРТ) структур головного мозку.

**Консультація офтальмолога.** Гіперметропія слабого ступеня обох очей. Початкова катаракта обох очей. Ангіопатія сітківки за дистальним типом.

**Ультразвукове дослідження (УЗД) серця:** маса міокарда ЛШ – 116 г; індекс маси міокарда ЛШ – 69 г/м<sup>2</sup>. Порожнини нормальні, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ – 4,65 см; кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ – 3,0 см; кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ – 100 мл; кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ – 35 мл; ударний об'єм ЛШ – 65 мл; передньо-задній розмір лівого передсердя – 3,45 см, корінь аорти – 3,3 см. Фракція викиду (ФВ) ЛШ – 65%, зони гіпокінезу не визначаються, швидкості систолічного руху мітрального кільця нормальні (рис. 3).

У ділянці верхівки ЛШ спостерігається прошарок некомпактного міокарда (НКМ) у вигляді множинних трабекул і хорд товщиною 4-5 мм (рис. 4).

Праві відділи серця не дилатовані – поперечний розмір правого шлуночка (ПШ) у діастолу – 3,4 см; поперечний розмір правого передсердя (ПП) у систолу – 3,75 см; функції тристулкового клапана (ТК) без порушень (рис. 5).

При прицільному дослідженні стінки ПШ у його апікальних відділах відзначено гіпокінез стінки з нерівномірністю (узурациєю) контура стінки з нерівномірним, місцями гіперехогенним сигналом і локальними потоншеннями стінки, що може відповідати локусам жирової інфільтрації (адипозного заміщення міокарда), типового для жирової дисплазії (ЖД) ПШ (рис. 6).

Отже, в нашій пацієнтки виявлені ознаки як НКМ, так і ЖД ПШ за результатами УЗД серця.

Можливість діагностики ЖД ПШ за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) в асимптомних пацієнтів досліджували R. Scognamiglio і співавт. (1989). У третини пацієнтів із сімейним анамнезом ЖД ПШ і шлуночковою екстрасистолією були виявлені її ознаки за допомогою цього методу. До ознак останньої належали: помірна дилатація ПШ, локальне вип'ячування й дискінезія нижньо-базальної стінки, виражений модераторний тяж, ізольована дилатація вихідного



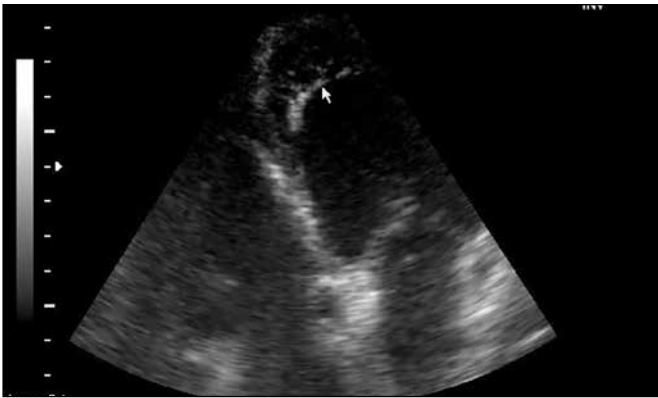


Рис. 4. Зона НКМ у ділянці верхівки ЛШ

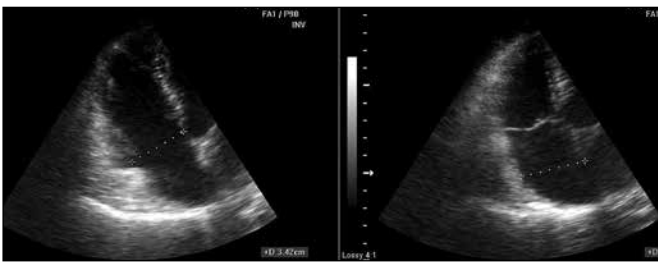


Рис. 5. Розміри правих відділів серця в позиції А4С

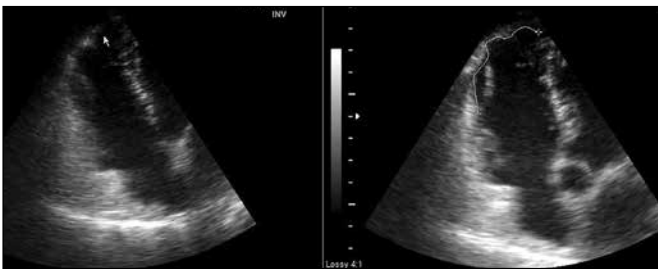


Рис. 6. Атипові локальні потоншення з нерівномірною ехогенністю стінки апікального відділу ПШ

тракту чи дискінезія верхівки, трабекулярна дезорганізація [1]. Патогномонічними ЕхоКГ-ознаками ЖД ПШ є: КДР і КСР ПШ, а також співвідношення КДР ПШ / КДР ЛШ  $>0,5$  (чутливість – 86%, специфічність – 93%, позитивна діагностична значущість для виявлення ЖД ПШ – 86%) [2]. У нашої пацієнтки співвідношення КДР ПШ / КДР ЛШ становило 0,73.

Зважаючи на скарги щодо болей за грудиною стискаючого характеру під час фізичного навантаження, прийнято рішення щодо візуалізації коронарного русла за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) із контрастуванням за умови протипоказаного навантажувального тесту (негативні зубці Т у стані спокою в грудних відведеннях).

**МСКТ-коронарографія** була проведена до контрастування та з внутрішньовенним (в/в) болюсним контрастуванням на базі Інституту. При обробці за допомогою стандартизованої програми Smart Score встановлено ознаки вираженого коронарокальцинозу, який при кількісному підрахунку за шкалою Агатстона становив 552 од. – 4 ступінь прояву («кальцієвий індекс» (КІ)  $>400$  од. – це виражений коронарний атеросклероз, що відповідає високій імовірності значущого коронарного стенозу та високому ризику серцево-судинних подій [4]).

При постпроцесинговому аналізі МСКТ-результатів: кальцинати визначались у проекції стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА), КІ – 146 од., проксимального, середнього сегментів передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) ЛКА, КІ – 436 од., огинаючій гілці (ОГ) ЛКА, КІ – 27 од., правій коронарній артерії (ПКА), КІ – 89 од. (вікова норма вмісту коронарного кальцію



Рис. 7. МСКТ-коронарографія під час обробки даних за допомогою багатоплощинних реконструкцій: а – проекція максимальної інтенсивності (МІР); б – 3D-реконструкція; встановлено ознаки пристінкового кальцинозу та гемодинамічно значущого стенозу стовбура ЛКА та проксимального сегмента ПМШГ ЛКА

для пацієнтів старше 70 років – 65 од. [6]). При в/в контрастуванні КА визначено: праводомінуючий тип кровопостачання міокарда ЛШ. Проксимальний відділ ПКА діаметром 3 мм; на рівні кальцинозу гемодинамічно значущі стенози не виявлені; діаметр середнього відділу ПКА – 3,5-3 мм; дистальний відділ ПКА діаметром 3 мм, без ознак звуження просвіту. Гілка гострого краю, що відходить від ПКА, діаметром 2 мм, без ознак звуження просвіту. Стовбур ЛКА в діаметрі 4 мм, протяжністю 12 мм, розгалужується на ПМШГ і ОГ ЛКА та а. intermedia. На рівні трифуркації визначається пристінкова змішана атеросклеротична бляшка (АСБ), з ознаками стенозу 50-60%.

ПМШГ ЛКА контрастується до дистального відділу. У проксимальному та в середньому сегментах ПМШГ ЛКА визначається протяжний кальциноз із ознаками звуження просвіту на 30-60% (рис. 7, а, б).

У проксимальній частині проміжної артерії (а. intermedia) оклюзія за рахунок кальцинованої АСБ. Перша гілка діагональної артерії добре розвинена, діаметром до 3 мм, на рівні протяжних кальцинованих бляшок у проксимальному її відділі стеноз до 40%. Друга гілка діагональної артерії діаметром 2 мм, без ознак стенозу. ОГ ЛКА без ознак гемодинамічно значущих звужень. Крайова гілка (тупого краю) добре розвинена, контрастується до дистальних відділів, без ознак звуження просвіту. Камери серця рівномірно контрастуються. Їхні розміри в діастолу: ПП – 3,9 мм, ПШ не дилатований, максимальний діаметр – 44 мм. Міокард ЛШ має підвищену трабекулярність, товщина некомпактного шару на рівні верхівки ЛШ – 9-12 мм, на рівні задньої стінки – 5 мм; товщина компактного

шару стінок ЛШ: на рівні верхівки ЛШ – 4-5 мм, задня стінка – 7 мм (рис. 8, а, б). При цьому індекс співвідношення некомпактного та компактного шарів міокарда ЛШ становить 2/1 та більше.

Міокард стінки ПШ жирової щільності: -70/-100 одиниць Хаунсфілда. Товщина стінки ПШ – 4-5 мм. Легеневі артерії рівномірно контрастуються, нормального діаметра (стовбур – 24 мм, права легенева артерія – 19 мм, ліва легенева артерія – 18 мм). Грудна аорта не розширена, рівномірно контрастується. Діаметр: на рівні кореня – 33 мм, висхідний відділ – 29 мм, нисхідний відділ – 20 мм (рис. 9, а, б).

Висновок: МСКТ-ознаки вираженого коронарокальцинозу (КІ за шкалою Агатстона – 552 од.). Гемодинамічно значущі стенози: у стовбурі ЛКА – 50-60%, у проксимальному та середньому відділах ПМШГ ЛКА – до 60%. Оклюзія (а. intermedia). Ознаки дифузної жирової трансформації міокарда ПШ (за типом ЖД). Ознаки НКМ ЛШ.

Для остаточної верифікації ЖД ПШ та НКМ ЛШ виконано *МРТ серця з в/в посиленням* (гадопентетату димеглюмін – 20 мл).

Виявлено розширення середніх і апікальних відділів ПШ із нерівним витонченням і аневризматичним вибуханням передньої стінки на рівні й нижче модератора. Загальний об'єм порожнини ПШ не збільшений (КДО – 95,5 мл, кінцевий діастолічний індекс – 57 мл/м<sup>2</sup>), скоротливість знижена (ФВ – 37%). Виражений шар епікардіальної жирової клітковини на рівні вільної стінки ПШ, до 10 мм, з імовірною інвазією в поверхневий шар міокарда ПШ. Вогнище мезоміокардіальне посилення міокарда ПШ

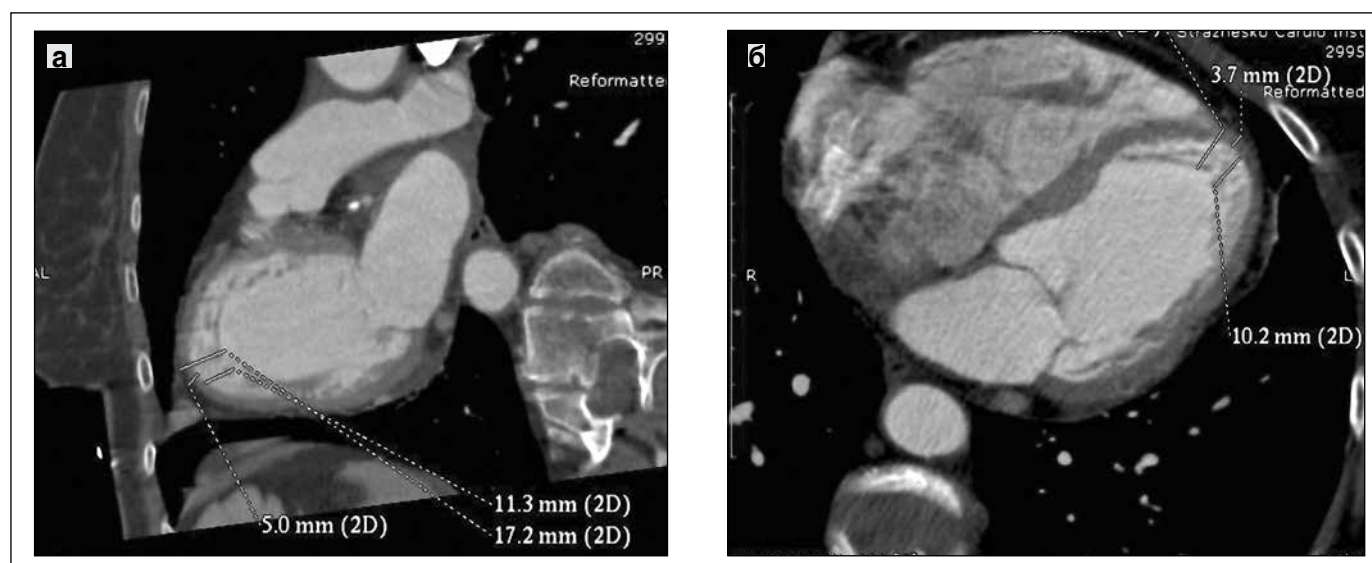


Рис. 8. МСКТ-вентрикулографія: а – сагітальна проекція; б – поперечна проекція. Ознаки НКМ у верхівковому та задньо-базальному відділах ЛШ (із співвідношенням некомпактного/компактного шарів міокарда – 2/1 і більше)

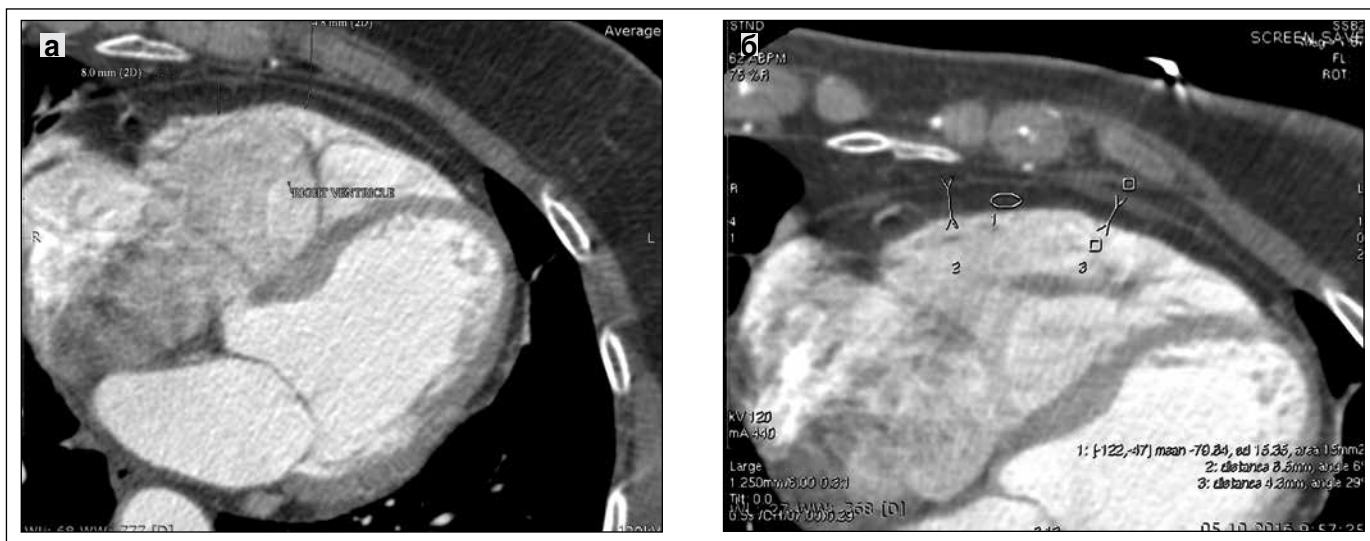


Рис. 9. МСКТ-вентрикулографія: а – 4-камерна аксіальна проекція серця; б – аксіальна проекція правих відділів серця. КТ-ознаки дифузного потовщення передньо-бокової стінки ПШ (максимально 8 мм) за рахунок ліпоматозної перебудови (дисплазії) міокарда ПШ із значною дилатацією ПШ та ПП, недостатністю ТК та формуванням аневризматичних вип'ячувань передньої стінки ПШ

визначається на пізніх післяконтрастних зображеннях серця (рис. 10).

Порожнина ЛШ не розширена, маса міокарда незначно знижена; визначається посилення трабекулярності субендокардіальних відділів; діастолічне співвідношення некомпактного/компактного шарів на рівні верхівки ЛШ до 3,0 (9/3) – НКМ без порушення регіонарної скоротливості (рис. 11).

Негомогенне підвищення МР-сигналу на T1-зв'язаних зображеннях від мезоміокардіальних відділів міжшлуночкової перетинки (МШП), найімовірніше, за рахунок інтраміокардіальних жирових включень. Додаткова хорда від МШП до передньої стінки ЛШ. Парієтальний листок перикарда фіброзований, потовщений. Патологічного випоту в порожнині перикарда не виявлено (рис. 12 і 13).



Рис. 10. МРТ серця, кінорежим, зображення по короткій вісі: аневризматичні вибухання передньої стінки ПШ (апикальні відділи) з регіонарною дискінезією (стрілка)

Функціональні показники ЛШ: ФВ – 64%; КДО – 100 мл; індекс КДО – 60 мл/м<sup>2</sup>; ударний об'єм – 36 мл; КСО – 64 мл; індекс КСО – 39 мл/м<sup>2</sup>; маса міокарда – 74 г. Площа поверхні тіла – 1,66 м<sup>2</sup>.

Висновок: МРТ-дані свідчать на користь фіброзно-жирової інфільтрації міокарда ПШ із регіонарною дискінезією, зниженням загальної скоротливості ПШ. Висока ймовірність ЖД ПШ. НКМ ЛШ (локальні зміни). МРТ-ознак постішемичного фіброзу міокарда не виявлено.

Зважаючи на перенесений пацієнткою синкопальний стан і з метою виключення клінічно значущого стенозуючого ураження каротидних артерій, прийнято рішення про проведення *триплексного сканування екстракраніальних судин*. Результати проведеного дослідження: виявлені гемодинамічно незначні стенози

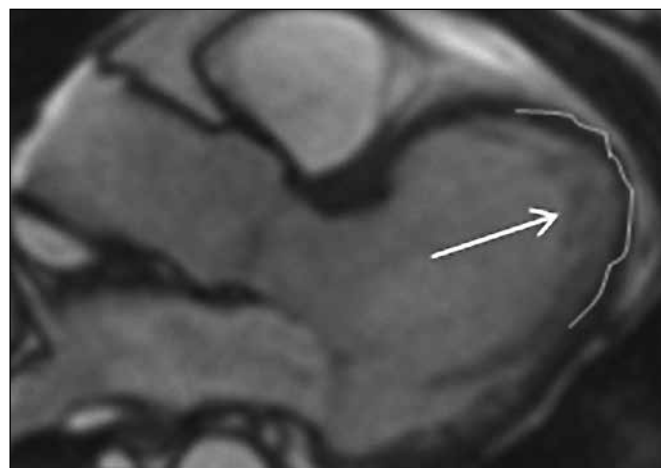


Рис. 11. МРТ серця, кінозображення 3-камерної проекції серця: НКМ апікальних відділів ЛШ (локальні зміни)



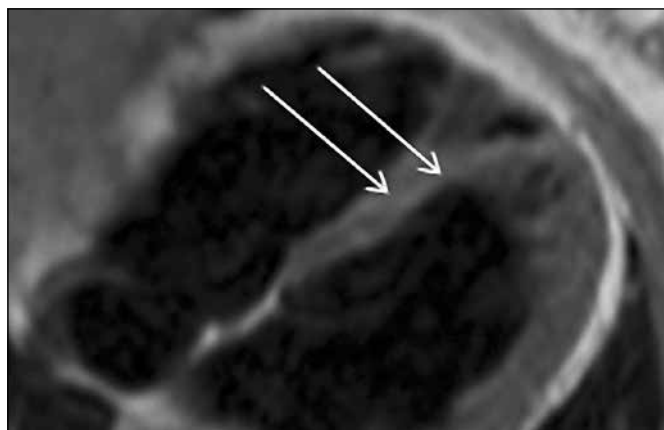


Рис. 12. МРТ серця, 4-камерна проекція, режим T1-зважених зображень: неоднорідне підвищення сигналу в МШП

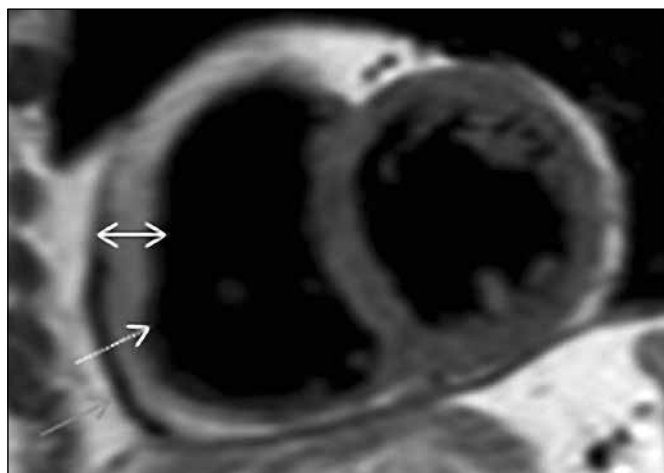


Рис. 13. МРТ серця, коротка вісь ЛШ, режим T2-зважених зображень: виражений шар епікардіальної жирової клітковини (подвійна стрілка), межа з передньою стінкою ПШ прослідковується фрагментарно, ймовірна жирова інфільтрація зовнішніх відділів (пунктирна стрілка), фіброзований парієтальний листок перикарда (стрілка проста)

каротидних артерій. Локалізація АСБ і стенози (ECST, European Carotid Surgery Trial) у місцях доступної локалізації: задня стінка гирла правої підключичної артерії – стеноз до 20-25% по діаметру; каротидна біфуркація правої зовнішньої сонної артерії (ЗСА) – стеноз до 20-25% по діаметру; гирло правої внутрішньої сонної артерії (ВСА) – стеноз до 20-25% по діаметру; каротидна біфуркація лівої ЗСА – стеноз до 15-20% по діаметру; гирло лівої ВСА – стеноз до 30-35% по діаметру. Комплекс інтима-медіа ЗСА: справа – 0,6 мм, зліва – 0,6 мм. Не потовщена в стандартних точках вимірювання. Висновок: стенозуючий атеросклероз (гемодинамічно незначущий) екстракраніальних відділів магістральних артерій голови. Ознаки недостатності кровообігу у вертебро-базиллярному басейні вертеброгенного генезу.

Зважаючи на те, що кожен з описаних вище патологічних станів може бути причиною порушень серцевого ритму та провідності, а також з огляду на наявність у пацієнтки синкопального епізоду в анамнезі, було проведено *добове монітування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ)*: за період монітування ЕКГ зареєстрований синусовий нерегулярний ритм, синусова (дихальна) аритмія. Ритм пацієнтки включав 8 год 40 хв синусової брадикардії, середня ЧСС дорівнювала 66 уд/хв, мінімальна – 42 уд/хв, максимальна – 106 уд/хв. Суправентрикулярна (мономорфна, політопна) ектопічна активність складалася з 5 поодиноких скорочень. Шлуночкової екстрасистоїї під час монітування не виявлено. Максимальний інтервал R-R становив 1,7 с. Процент середніх корегованих інтервалів QTc тривалістю >450 мс дорівнював 84. За період монітування ЕКГ значних пауз (інтервал R-R >2500 мс), дислокацій сегмента ST ішемічного генезу, порушень синоатріальної, атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності не зареєстровано.

Враховуючи відсутність життєво небезпечних аритмій за даними ХМ ЕКГ, прийнято рішення про проведення місячного моніторингу ЕКГ.

*Місячний моніторинг ЕКГ* за допомогою системи HEARTRAK SMART: зареєстровано синусовий ритм, не регулярний (синусова аритмія); атріовентрикулярна блокада 1 ступеня, поодинока суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистоїя.

*МРТ головного мозку*: виявлено розширення підпавутинних просторів та окремі вогнища гліозу в паренхімі, що відповідає ознакам хронічної судинно-мозкової недостатності.

### Діагноз

На підставі клінічних даних та інструментальних і лабораторних методів дослідження встановлено клінічний діагноз: **ІХС – стенокардія напруження II функціонального класу. Стенозуючий атеросклероз коронарних судин (стеноз стовбура КА – 50-60%, ПМШГ – 60%, оклюзія проміжної артерії ЛКА) (за даними МСКТ). Некласифікована кардіоміопатія: НКМ ЛШ. Фіброзно-жирова дисплазія ПШ (за даними МРТ). Поодинока суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистоїя. Атріовентрикулярна блокада 1 ступеня (за даними місячного моніторингу ЕКГ). СН – 0. Гіпердисліпопротеїнемія. Синкопальний епізод (22.09.2016 р.). Церебральний стенозуючий атеросклероз. Дисциркуляторна енцефалопатія 2 ступеня, атактичний синдром, лівостороння пірамідна недостатність.**



**Синдром когнітивних порушень. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в стадії ремісії. Початкова катаракта обох очей. Багатовузловий зуб 3 ступеня. Стан після видалення лівої долі щитоподібної залози (1994 р.), еутиреоз.**

Хворій П. підбрано лікування: варфарин, аторвастатин, триметазидин. Наявність артеріальної гіпотензії (систоличний АТ <100 мм рт. ст.) зробила неможливим призначення нітратів та антагоністів кальцію. У зв'язку зі схильністю до брадикардії не призначалися β-адреноблокатори.

У листопаді 2016 р. хвора продовжувала приймати рекомендоване лікування, її клінічний стан залишався стабільним.

### Дискусія

Цей клінічний випадок становить інтерес поєднанням таких рідкісних видів патології міокарда, як НКМ ЛШ і неаритмогенна (виходячи з характеру перебігу захворювання та результатів поточних інструментальних досліджень) ЖД ПШ зі стенозуючим, клінічно значущим коронарним атеросклерозом у пацієнтки похилого віку.

Діагностика цих патологічних станів становить певні труднощі. Відсутність чітких діагностичних критеріїв, генетичних маркерів і неспецифічність клінічної картини є причиною того, що більшість випадків цих захворювань залишаються недіагностованими, виявленими запізно чи віднесеними до іншої серцевої патології. Деякі «здорові носії» не мають практично жодних симптомів захворювання, в тому числі шлуночкових аритмій, синкопальних станів.

**ЖД ПШ** вважається рідкісним типом кардіоміопатії, що вражає переважно підлітків і молодих людей, тому нерідко спостерігається у спортсменів під час кар'єрного розквіту. До 80% випадків ЖД ПШ виявляються у віці до 40 років, частіше в чоловіків (4 проти 1). Гістологічні ознаки ЖД ПШ виявляються у третини пацієнтів, які померли раптово у віці до 35 років [8]. Ця хвороба характеризується високим ризиком розвитку раптової серцевої смерті (РСС). Аритмогенну дисплазію вважають причиною РСС у 26% дітей і молодих осіб у віці до 20 років [10]. За результатами аутопсій раптово померлих молодих спортсменів у кожного четвертого з них була діагностована ЖД ПШ. За різними даними, поширеність ЖД ПШ становить від 1 випадку на 1 тис. до 1 випадку на 5 тис. населення. В інших джерелах поширеність ЖД ПШ [12] варіює від 6 на 10 тис. до 44 на 10 тис. населення.

Таке нездужання виникає, коли м'язова тканина в ПШ гине й заміщується рубцевою тканиною. Цей процес

є потенційно аритмогенним. У 1982 р. F.I. Marcus запропонував терміни «аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія» чи «аритмогенна хвороба ПШ». Симптоми можуть проявлятися відчуттям серцебиття, перебоїв у роботі серця, а також синкопальними епізодами [14].

Етіопатогенез ЖД ПШ досі залишається не остаточно з'ясованим. Розглядають чотири основні патогенетичні механізми: апоптоз; запалення; дистрофія міокарда; генетично зумовлені аномальні міжклітинні «прилипання» білків і втрата проміжного з'єднання. Кінцевим результатом зазначених процесів є заміщення міокарда ПШ, а потім і ЛШ жировою та/або фіброзною тканиною, яка є субстратом для шлуночкових аритмій.

Про можливий сімейний характер ЖД ПШ повідомили F.I. Marcus і співавт [14]. Відомі такі два типи успадкування: аутосомно-домінантний і аутосомно-рецесивний (останній трапляється рідко). Проте більшість пацієнтів не мають сімейного анамнезу чи факторів ризику РСС у найближчих родичів. Подібна ситуація склалася й у родині нашої пацієнтки П. – у її сина патології не виявлено.

Отже, постає запитання: чи сам феномен жирової інфільтрації є самостійним морфологічним маркером ЖД ПШ? Деякі автори вважають, що цей феномен належить до нормальних знахідок у цілої низки хворих, особливо старших вікових груп.

Зокрема, згідно з даними D.K. Tansey (2005) при дослідженні сердець пацієнтів, раптово померлих від некардіальних причин, 85% мали невеликі зони інтраміокардіального жиру при відсутності фіброзу та запалення. З віком і в жінок ця тенденція була більш вираженою [16]. Масивна жирова інфільтрація ПШ без будь-яких ознак фіброзу й дегенерації міоцитів розглядається як сумнівна причина РСС і, як правило, не має сімейного анамнезу. В цих випадках міоцити є змішеними, але не замішеними, й не мають структурних аномалій, на відміну від ЖД ПШ, коли маємо дегенеративні зміни кардіоміоцитів і ядер.

Тому є зрозумілою необхідність використання діагностичних методик, які можуть відображати не тільки жирові нашарування, а й наявність сполучної тканини. До них належить МРТ із контрастуванням гадолінієм.

Іноді захворювання протікає безсимптомно й виявляється тільки з допомогою ЕКГ. Непритомність або пресинкопальні стани можуть виникати через короткочасну чи стійку шлуночкову тахікардію. Причиною РСС є шлуночкова тахікардія, що переходить у фібриляцію шлуночків. РСС при ЖД ПШ у близько 3-10% випадків виникає в осіб віком до 65 років. Вона може стати першим і єдиним проявом цієї недуги [8, 18].

До основних методів *діагностики* ЖД ПШ належать ЕхоКГ, морфологічне дослідження та біопсія з подальшим дослідженням ендоміокардіальних біоптатів, МРТ серця з контрастуванням. При морфологічному дослідженні ПШ часто має плямистий вигляд: змінені ділянки можуть бути захоплені здоровим міокардом. Міокард ПШ у подальшому заміщується жировою й фіброзною тканинами. На ранніх стадіях захворювання стінки правих відділів серця потовщуються, але в подальшому внаслідок нагромадження жирової тканини можуть з'являтися ділянки дилатації, стінки серця стають більш тонкими. Жирове переродження міокарда поширюється частіше від епікардіальних шарів до ендокарда. Міокард ушкоджується переважно в ділянці вивідного тракту, верхівки й субтрикуспідальної зони, котрі розглядаються як «трикутник дисплазії». У міру прогресування фібро-жирова дистрофія здатна ушкоджувати також ліві відділи серця (передсердя та шлуночок) [14, 20].

Дослідження ендоміокардіальних біоптатів демонструє жирову інфільтрацію, порушення безперервності міокардіального синцитію, дилатацію цистерн саркоплазматичного ретикулуму, внутрішньоклітинні жирові вкраплення й аномалії вставних дисків – зниження кількості десмосом і збільшення їх довжини, зміни забарвлення десмосом, зміни та зменшення контактів або ж їх розширення [22].

Біопсія є високочутливим методом діагностики ЖД ПШ. Чутливість цієї методики становить 67%, специфічність – 92% [24]. Основним недоліком цього методу дослідження є обмеження його доступності. Критерієм діагностики ЖД ПШ є наявність ділянки фіброзної та жирової тканини в біоптаті (частка жирової тканини становить >3%, фіброзної – 40% [26]).

Дослідження з оцінювання ролі МРТ у пацієнтів із підтвердженою ЖД ПШ за даними біопсії показали, що ця методика здатна замінити ангіографію й навіть біопсію в діагностиці цієї патології [28]. Отже, МРТ серця є найоптимальнішим методом верифікації ЖД ПШ [30, 32, 34, 36]. Цьому методу притаманна висока точність, і він дає змогу кількісно оцінити параметри й розміри ПШ. Відомо, що МРТ із в/в контрастуванням гадолінієм дає змогу виявити фіброзні зміни в міокарді ПШ [32, 36]. До МРТ-ознак ЖД ПШ зараховують: витончення й дилатацію стінок ПШ, локальні вип'ячування й дискінезію нижньо-базальної стінки, виражену трабекулярну дезорганізацію та виражений модераторний тяж, дилатацію вивідного тракту ПШ, дискінезію верхівки.

ЖД ПШ у вигляді інтраміокардіального відкладання жиру вперше описали за даними МРТ Casolo і співавт.

(1987). Згідно із сучасними поглядами до морфологічних ознак ЖД ПШ належать інтракардіальні відкладення жирової тканини, фокальні витончення стінки (<2 мм), гіпертрофія ПШ (потовщення його стінок >8 мм), порушення орієнтації та характеру трабекул (у тому числі гігантські Y-подібні трабекули, мають вигляд глибоких щілин при проведенні ангіографії), розширення вивідного тракту ПШ [38].

Виділяють такі форми клінічного *перебігу ЖД ПШ*:

– **безсимптомна форма**, при якій першим та єдиним проявом хвороби є РСС унаслідок фібриляції шлуночків;

– **аритмічна форма**, що характеризується наявністю документованих шлуночкових порушень ритму серця (шлуночкової екстрасистолії та шлуночкової тахікардії з конфігурацією комплексу QRS за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса);

– **симптоматична форма** – властиві такі симптоми, як напади серцебиття, біль у ділянці серця;

– форма, що дає симптоми **серцевої недостатності** (СН), переважно правошлуночкової, з наявністю чи відсутністю порушень серцевого ритму [39-43].

Незважаючи на те що у вивченні ЖД ПШ досягнуті певні результати, наявність «білих плям» в етіології цього захворювання свідчить про необхідність проведення подальших досліджень.

Дані про ЖД ПШ обмежені через відсутність великих популяційних досліджень, які могли б оцінити відповідні анатомічні характеристики правих відділів серця в нормі.

Діагностика ЖД ПШ здійснюється за діагностичними критеріями, розробленими робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів. Ці критерії визначають клінічний спектр захворювання й поділені на 6 груп, із великими та малими діагностичними критеріями залежно від їх специфічності.

**Діагностичні критерії ЖД ПШ [42]:**

**1. Глобальна чи регіональна дисфункція та структурні порушення:**

а) **великі критерії ЖД ПШ**: виражена дилатація та зниження систолічної функції ПШ при відсутності змін ЛШ (або при незначному їх характері); локалізовані аневризми ПШ (зони а- чи дискінезу з діастолічним вип'ячуванням); виражена сегментарна дилатація ПШ;

б) **малі критерії**: помірна дилатація ПШ або зниження ФВ ПШ із нормальною функцією ЛШ; помірна сегментарна дилатація ПШ; сегментарний гіпокінез ПШ.

**2. Особливості будови тканини стінок шлуночків серця:**

а) **великий критерій**: заміщення міокарда жировою

й фіброзною тканиною (за даними ендоміокардіальної біопсії).

### **3. Аномалії реполяризації:**

а) **малий критерій:** інверсія хвилі Т у правих прекардіальних відведеннях ( $V_2-V_3$ ) в осіб старше 12 років за відсутності блокади правої ніжки пучка Гіса.

### **4. Аномалії депольаризації / порушення проведення:**

а) **великий критерій:** епсилон-хвилі чи поширення комплексу QRS у відведеннях  $V_2-V_3$  ( $>110$  мс);

б) **малий критерій:** наявність пізніх потенціалів на ЕКГ високого розрешення.

### **5. Порушення ритму серця:**

а) **малий критерій:** стійка чи нестійка шлуночкова тахікардія з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса (документована за допомогою рутинної ЕКГ, ХМ ЕКГ або при навантажувальній пробі); часта шлуночкова екstrasистоля ( $>1000$  за 24 год згідно з даними ХМ ЕКГ).

### **6. Сімейний анамнез:**

а) **великий критерій:** сімейний характер захворювання підтверджений даними аутопсії чи під час хірургічного втручання;

б) **малі критерії:** сімейний анамнез ускладнений випадками РСС (у віці до 35 років), імовірно, зумовлений ЖД ПШ; діагностовано випадки ЖД ПШ (відповідно мають критерії) в сім'ї.

Діагноз ЖД ПШ можна встановити за наявності 2 великих ознак, або 1 великої ознаки та 2 малих ознак, або за наявності 4 малих критеріїв.

### **У нашій пацієнтки ми виявили такі критерії ЖД ПШ:**

а) **великі критерії:** знижена систолічна функція ПШ; локалізовані аневризми ПШ;

б) **малі критерії:** інверсія зубця Т у відповідних відведеннях, поодинокі шлуночкові та суправентрикулярні екstrasистоли.

**НКМ ЛШ**, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2016), належить до розділу некласифікованих кардіоміопатій (I42.8) і є генетично гетерогенним захворюванням [44]. НКМ – рідкісна природжена кардіоміопатія, що характеризується порушенням ендоміокардіального морфогенезу, гіпертрофією міокарда, наявністю вираженої його трабекулярності та глибоких інтертрабекулярних ніш [45]. Перша публікація про НКМ датована 1986 р. [46].

Справжня поширеність НКМ ЛШ невідома. Згідно з результатами найбільшого ретроспективного епідеміологічного дослідження серед дорослої популяції населення поширеність НКМ ЛШ становила 0,014% [23]. На думку інших авторів, зазначені показники істотно занижені й поширеність НКМ ЛШ варіює від

0,05 до 0,24%, оскільки більшість пацієнтів не доживає до дорослого віку. Епідеміологічне дослідження, проведене серед австралійських дітей упродовж 10 років, показало, що поширеність НКМ ЛШ становила 9,2% і посідала третє місце у структурі кардіоміопатій після гіпертрофічної та дилатаційної [47]. Сімейні форми захворювання в дитячій популяції спостерігаються в 40-50% випадків і у 18% серед дорослих. Серед чоловіків захворювання трапляється значно частіше.

Відомі такі генетично успадковувані варіанти НКМ:

- НКМ ЛШ, сімейний, ізольований, аутосомно-домінантний першого типу (ген, картований на хромосомі 18q12.1-q12.2);
- НКМ ЛШ – захворювання зумовлено мутацією  $\alpha$ -дистробревіну, сімейний, ізольований, аутосомно-домінантний другого типу (ген, картований на хромосомі 11p15);
- НКМ ЛШ, сімейний, ізольований, Х-зчеплений (ген, картований на хромосомі Xq28), захворювання зумовлено мутацією TAZ gene (тафазин), впливає на метаболізм кардіоліпіну [48].

НКМ ЛШ не має специфічної гістологічної картини. Більшість патоморфологів відзначають підвищений фіброз трабекулярних структур [49]. При гістологічному дослідженні серцевого м'яза пацієнтів із НКМ у товщі ендоміокардіального шару й трабекул визначають фокальні ділянки ішемічного некрозу, відсутні в епікардіальному шарі. Характерні ділянки інтерстиціального фіброзу різного ступеня вираженості. Обговорюються можливі механізми виникнення порушень ритму та прогресуючої недостатності ЛШ, характерної для НКМ ЛШ. Міжтрабекулярні кармани отримують кров прямо з порожнини ЛШ, але епікардіальний та ендоміокардіальний шари міокарда та трабекули залежать від коронарного кровопостачання [3]. Поступово розвиваються мікроциркуляторні порушення в численних трабекулах, які призводять до невідповідності маси міокарда та кількості потрібних їм капілярів. Окрім того, потовщений міокард може зробити додаткову компресію інтрамурального коронарного русла. У підсумку ці два процеси зумовлюють зменшення субендокардіальної перфузії, незважаючи на відсутність обструкції вінцевих артерій. Зниження коронарного резерву реструється в пацієнтів із НКМ ЛШ при позитронно-емісійній томографії серця. Прогресуюча ішемія та фіброз можуть призвести до зниження систолічної функції й підготувати субстрат для виникнення порушень ритму. Виражена трабекулярність спричиняє виникнення діастолічної дисфункції. Рестриктивні

зміни рееструються у третини дорослих пацієнтів із НКМ ЛШ. Тромбоемболії виникають унаслідок застою крові в міжтрабекулярних карманах. Частота їх виникнення доволі висока й становить 24%. Першою маніфестацією хвороби можуть бути цереброваскулярні ускладнення (в тому числі транзиторні ішемічні атаки), мезентеріальні інфаркти чи тромбоемболії гілок легеневої артерії [5, 7].

Сучасні інструментальні методи діагностики НКМ ЛШ – ЕхоКГ, МСКТ та МРТ із контрастуванням. Ці методи є золотим стандартом виявлення НКМ ЛШ. ЕхоКГ – найважливіший метод діагностики НКМ ЛШ. У 2001 р. були запропоновані ЕхоКГ-критерії НКМ ЛШ, що ґрунтувалися на кінцево-систоличному співвідношенні некомпактного та компактного шарів ЛШ. Це співвідношення становить 2,0 при НКМ, 1,1 – при гіпертрофії міокарда гіпертензивної етіології та 0,8 – при дилатаційній кардіоміопатії. Зміни міокарда більше виражені в середній частині (нижні й бокові сегменти) та на верхівці ЛШ. При доплерографії однією з ознак є прямий тік крові з порожнини ЛШ у глибокі інтратрабекулярні ніші [9].

Сучасним альтернативним методом діагностики НКМ ЛШ є МРТ із контрастуванням гадолінієм [11].

#### **МРТ-критерії НКМ:**

- співвідношення НКМ і компактного міокарда наприкінці діастолі  $>2,3$  [13];
- маса трабекулярної частини становить  $>20\%$  від загальної маси міокарда ЛШ (чутливість – 93,7%, специфічність – 93,7%) [15];
- виявлення фіброзу трабекулярної частини міокарда при проведенні МРТ-дослідження з гадолінієм [17].

Найчастішими клінічними проявами НКМ ЛШ у дорослих пацієнтів є СН (61-70%), шлуночкові порушення ритму (20-41%) та атріовентрикулярні блокади (26-56%). Такі хворі можуть потребувати трансплантації серця в 41% випадків [19, 21].

Серед порушень ритму в пацієнтів із НКМ ЛШ найхарактернішими є такі: шлуночкові, суправентрикулярні екстрасистоли (поодинокі й групові) та порушення провідності [23, 25]. Подібні порушення ритму виявлені й у нашої пацієнтки П.

Наявність НКМ ЛШ пов'язана з високою смертністю, при цьому ознаки СН іноді виникають уже в ранньому віці. Проте можуть виявлятися й безсимптомні випадки, що діагностуються за допомогою ЕхоКГ [45]. За даними літератури, НКМ ЛШ рідко діагностують при першому ЕхоКГ-дослідженні [25, 27].

**Основні напрями лікування НКМ ЛШ та ЖД ПШ: вплив на перебіг СН; запобігання системній тромбоемболії; терапія порушень ритму серця та РСС, у тому числі імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД); трансплантація серця при несприятливому перебігу захворювання та відсутності позитивних результатів консервативної терапії.**

Лікування СН здійснюється за відповідними рекомендаціями.

Усім пацієнтам зі встановленим діагнозом НКМ ЛШ показана антикоагулянтна терапія, оскільки наявність патологічної трабекулярності й глибоких міжтрабекулярних просторів сприяє внутрішньошлуночковому тромбоутворенню [29].

Основними сучасними методами профілактики РСС є: ІКД, а також (за показаннями) проведення постійної медикаментозної антиаритмічної терапії та виконання радіочастотної абляції (РЧА) з метою усунення шлуночкових порушень ритму. Слід обережно проводити ІКД та застосовувати лікарські препарати при ліпоматозній інфільтрації ПШ  $\geq 6$  мм без дисфункції ПШ (локальної чи поширеної) [46].

Питання про можливість РЧА вогнищ шлуночкових аритмій при НКМ ЛШ наразі не вирішене. У літературі нами знайдено три повідомлення про випадки РЧА в пацієнтів із цією кардіоміопатією [47-49]. У двох із трьох випадків РЧА була виконана епікардальним доступом. За іншими даними, абляція проводиться тільки при ангіографічному підтверженні фокальної дисплазії [13].

Пацієнтам групи високого ризику показано активне динамічне спостереження в кардіолога не рідше двох разів на рік, більш агресивні підходи до лікування (в тому числі з ІКД) та, якщо можливо, раннє зарахування до листа очікування для трансплантації серця [50].

У пацієнтів із порушеннями ритму серця, котрі можуть бути причиною РСС та емболічних ускладнень, необхідно щорічне проведення ХМ ЕКГ, призначення антиаритмічної терапії.

Отже, незважаючи на те що НКМ ЛШ і ЖД ПШ є рідкісними й недостатньо вивченими вродженими кардіоміопатіями, кардіологи мають пам'ятати про них. Це дасть змогу своєчасно запідозрити цю патологію, враховуючи, що симптоми НКМ ЛШ і ЖД ПШ неспецифічні та іноді проявляються тільки з віком. Наразі єдиним золотим стандартом у первинній діагностиці НКМ ЛШ і ЖД ПШ є ЕхоКГ, діагностичні критерії якої допомагають встановити діагноз, а за потреби – уточнити його за допомогою КТ або МРТ із контрастуванням і призначити адекватне лікування. При прогресуючій, рефрактерній до лікування СН пацієнтам із НКМ ЛШ доцільно рекомендувати трансплантацію серця [19, 21].



## Література

- Scognamiglio R. Relevance of subtle echocardiographic findings in early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia / R. Scognamiglio, G. Fasoli, A. Nava // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (Suppl. D). – P. 27-28.
- Оришин Н.Д. Синдром некомпактного миокарда лівого шлуночка: ехокардіографічна та клінічна характеристика пацієнтів / Н.Д. Оришин, Ю.А. Іванів, С.С. Павлик // *Щорічник наукових праць асоціації серцево-судинних хірургів України. Серцево-судинна хірургія.* – 2013. – № 21. – С. 356-358.
- Лугай М.И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 2. Кальциноз венечных артерий: диагностика, интерпретация данных, взаимосвязь с другими диагностическими методами выявления ишемической болезни сердца / М.И. Лугай, И.П. Голикова // *Український кардіологічний журнал.* – 2015. – № 1. – С. 93-102.
- Терновой С.К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С.К. Терновой, В.Е. Синицын, Н.В. Гагарина. – М.: Атмосфера, 2003. – 144 с. 5. Thiene G. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people / G. Thiene, A. Nava, D. Corrado // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 129-133.
- Corrado D. Thiene does implantable cardioverter-defibrillator therapy modify the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Corrado, L. Leoni, G. Buja // *Italian Heart J.* – 2004. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. 72-75.
- Larsson E. Sudden unexpected cardiac death among young swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs / E. Larsson, L. Wesslen, O. Lindquist // *APMIS.* – 1999. – Vol. 107, № 3. – P. 325-336.
- Marcus F.I. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases / F.I. Marcus, G. Fontaine, G. Guiradon // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 384-399.
- Tansey D. K. Fat in the right ventricle of the normal heart / D. K. Tansey, Z. Aly, M. N. Sheppard // *Histopathology.* – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 98-104.
- Olsson S. B. A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with ventricular fibrillation / S. B. Olsson, N. Edvardsson, H. Emanuelsson // *Clin. Cardiol.* – 1982. – Vol. 5. – P. 591-596.
- Lobo F.V. Right ventricular dysplasia: morphological findings in 13 cases / F.V. Lobo, H.A. Heggteit, J. Butany // *Can. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 8. – P. 261-268.
- Голухова Е.З. Диагностика и лечение некоронарогенных желудочковых аритмий: дисс. канд. мед. наук / Е.З. Голухова. – М., 1988.
- Angelini A. Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Angelini, G. Thiene, G.M. Boffa // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – № 21. – P. 259A.
- Shiraishi J. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia / J. Shirai-shi, K. Tatsumi, K. Shimoo // *Circ. J.* – 2003. – Vol. 67. – P. 169-171.
- Fontaine G. Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies, dysplasia and naxos disease: clinical, pathological and nosological classification / G. Fontaine, N. Protonotarios, F. Fontaliran // *Cardiac. Arrhythm. Pacing Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 97-104.
- Bluemke D.A. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and inter-observer reliability / D.A. Bluemke, E.A. Krupinski, T. Ovit, 2003.
- Tandri H. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H. Tandri, C. Bomma, H. Calkins // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2004. – Vol. 19. – P. 848-858.
- Tandri H. Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H. Tandri, H. Calkins, K. Nasir // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 476-482.
- Tandri H. MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / H. Tandri, M.G. Friedrich, H. Calkins // *Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2004. – Vol. 6. – P. 557-563.
- Casolo G. C. ECG-gated magnetic resonance imaging in right ventricular dysplasia / G. C. Casolo, L. Poggesi, M. Boddi // *Am. Heart J.* – 1987. – Vol. 113. – P. 1245-1248.
- Седов В.М. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка / В.М. Седов, С.М. Яшин, Ю.В. Шубик // *Вестник аритмологии.* – 2000. – № 20. – С. 23-30.
- Boffa G. M. Cardiomyopathy: a necessary revision of the who classification / G. M. Boffa, G. Thiene, A. Nava // *Int. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 30. – P. 1-7.
- Marcus F.I. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review / F.I. Marcus, G. Fontaine // *PACE.* – 1995. – Vol. 8, № 6. – P. 1298-1314.
- McKenna W.J. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / W.J. McKenna, G. Thiene, A. Nava // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71. – P. 215-218.
- Corrado D. Spectrum of clinico-pathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 6. – P. 1512-1520.
- Коваленко В.М. Диагностика та лікування хвороб перикарда: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Л.Г. Воронков, М.Г. Ілляш // *Український кардіологічний журнал.* – 2016. – № 2. – С. 86-95.
- Jenni R. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adult / R. Jenni, E. N. Oechslin, B. van der Loo // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 11-15.
- Jenni R. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic findings / R. Jenni, N. Goebel, E. Tartini // *Cardiovasc. Intervent. Radio.* – 1986. – Vol. 9. – P. 127-131.
- Nugent A. W. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in australia / A. W. Nugent, P. F. Daubeney, P. Chondros // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1639-1646.
- Oechslin E. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E. Oechslin, C. Attenhofer, C. Jost // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 493-500.
- Белозеров Ю.М. Детская кардиология. Наследственные синдромы / Ю.М. Белозеров. – Элиста: Джангар, 2008.
- Finsterer J. Historical appearance of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction / J. Finsterer, C. Stollberger, H. Feichtinger // *Cardiology.* – 2002. – Vol. 98. – P. 162-164.
- Строжаков Г.И. Изолированный губчатый миокард – наследственная неклассифицируемая кардиомиопатия / Г.И. Строжаков, О.А. Тронина, А.В. Мелехов // *Сердечная недостаточность.* – 2004. – Том. 5.
- Поляк М.Е. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом или вариант развития? / М.Е. Поляк, Е.А. Мершина, Е.В. Заклязьминская // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. – № 2. – С. 106-113.
- Сыволап В.Д. Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика / В.Д. Сыволап, Д.А. Лашкул, М.Ю. Григорьева, М.А. Федоренко, 2011.
- Jenni R. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classic cation as a distinct cardiomyopathy / R. Jenni, E. Oechslin, J. Schneider // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 666-671.
- Алехин М.Н. Современные неинвазивные методы исследования в диагностике некомпактного миокарда левого желудочка / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко, М.Г. Ерохина, О.В. Стукалова // *Кремлевская медицина: клинический вестник.* – 2016. – С. 19-22.
- Petersen S. E. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / S. E. Petersen, J. B. Selvanayagam, F. Wiesmann, M. D. Robson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 46. – P. 101-5.
- Habib G. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. results from a french registry / G. Habib, P. Charron, J. C. Eicher, R. Giorgi // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – № 13. – P. 177-85.
- Dodd J. D. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity / J. D. Dodd, G. Holmvang, U. Hoffmann, M. Ferencik // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2007. – № 189. – P. 974-80.
- Комиссарова С. Некомпактный миокард левого желудочка: клинические проявления синдрома / С. Комиссарова, Т. Севрук, И. Устинова, Е. Ковш // *Врач.* – 2015. – № 3. – С. 75-77.
- Engberding R. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium—a review of the literature two decades after the initial case description / R. Engberding, T. M. Yelbuz, G. Breithardt // *Clin. Res. Cardiol.* – 2007. – № 96 (7). – P. 481-8.
- Парашенюк Л.П. Некомпактный миокард та огляд літератури / Л.П. Парашенюк, С.В. Федьків, С.В. Поташев [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2013. – Т. 2. – С. 93-103.
- Lilje C. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study / C. Lilje, V. Razek, J. James // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 15. – P. 1855-1860.
- Мясников Р.П. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии / Р.П. Мясников, О.В. Благова, О.В. Куликова, Е.А. Мершина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2015. – № 5. – С. 78-82.
- Бокерия Л.А. Аритмогенная дисплазия / кардиомиопатия правого желудочка / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.Ш. Темрибулатова. – 2010. – Т. 3. – С. 47-56.
- Chinushi M. Suppression of storms of ventricular tachycardia by epicardial ablation of isolated delayed potential in noncompaction cardiomyopathy / M. Chinushi, K. Iijima, H. Furushima // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 115-6.
- Fiala M. Septal ventricular tachycardia with alternating lbbb-rbbb morphology in isolated ventricular noncompaction / M. Fiala, J. Januska, V. Bulkova // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21 (6). – P. 704-7.
- Lim H. E. Epicardial ablation of ventricular tachycardia associated with isolated ventricular noncompaction / H. E. Lim, H. N. Pak, W. J. Shim // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 29 (7). – P. 797-9.
- Lacroix D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: catheter ablation, mri, and heart transplantation / D. Lacroix, C. Lions, D. Klug // 2005. – Vol. 16, No. *Cardiovasc. Electrophysiol.* – P. 235-236. ■

# Применение нейрогуморальных модуляторов в лечении пациентов с сердечной недостаточностью: практические рекомендации

Комментарии заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора **Веры Иосифовны Целуйко**

**Р**азработка нейрогуморальной модели развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) является крупнейшим достижением современной медицины, которое имеет огромное практическое значение. В свое время появление нейрогуморальной теории не только позволило ввести  $\beta$ -блокаторы (ББ) наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в схему лечения ХСН, но и способствовало осуществлению дальнейшего поиска в этом направлении. В результате в современные стандарты ведения пациентов с ХСН были включены антагонисты альдостерона (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР). Возможно, в скором времени в нашем распоряжении будет арсенал средств для еще более совершенного контроля нейрогуморальной активации, что значительно изменит прогноз больных ХСН.

Цель данной публикации – рассмотреть место нейрогуморальных модуляторов – ИАПФ/БРА, ББ и АМР в лечении манифестной ХСН (II-IV функционального класса, ФК по NYHA) со сниженной фракцией выброса (СНснижФВ) на современном этапе.

Врачам общетерапевтического профиля не просто разобраться во всех тонкостях лечения пациентов с ХСН, и очень часто перед ними возникают простые, на первый взгляд, вопросы, которые требуют четких и понятных ответов. Рассмотрим эти вопросы и ответы с позиций Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, которые были опубликованы в 2017 году и стали для практических врачей настоящим путеводителем в области ведения пациентов с этим сложным синдромом.

**С какой целью применяют нейрогуморальные модуляторы при СН?**

Нейрогуморальные модуляторы – ИАПФ/БРА, ББ и АМР – назначают с целью уменьшения симптомов СН, снижения частоты госпитализаций по поводу СН и повышения выживаемости.

**Какова последовательность назначения нейрогуморальных модуляторов у пациентов с СНснижФВ?**

Стратегия использования лекарственных средств в лечении пациентов с СНснижФВ (ФВ левого желудочка, ЛЖ <40%) предусматривает в первую очередь совместное назначение ИАПФ и ББ, которые следует титровать в пределах доказательных доз до достижения дозы, которую пациент лучше всего переносит. При непереносимости либо наличии противопоказаний к применению ИАПФ следует назначить БРА. Если на фоне этой терапии наблюдается уменьшение выраженности симптомов СН и повышение ФВ ЛЖ, то дальнейшие назначения не требуются.

В случаях, когда СН остается манифестной, несмотря на прием ИАПФ и ББ, а ФВ ЛЖ составляет  $\leq 35\%$ , следует добавить АМР, титруя в пределах доказательных доз до достижения дозы, которая хорошо переносится.

**$\beta$ -блокаторы**

Применение ББ сегодня является стандартным подходом в ведении пациентов с ХСН. Ключевая роль ряда представителей этого класса препаратов в увеличении продолжительности жизни и снижении частоты госпитализаций пациентов с ХСН, сопровождающейся систолической дисфункцией ЛЖ, обоснована данными доказательной медицины и клиническим опытом. В последние годы применение ББ наряду

с другими нейрогуморальными антагонистами – ИАПФ и БРА – способствовало снижению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 30-50%, а также значимому снижению уровня общей и кардиоваскулярной смертности (J.J. McMurray et al., 2012). Частота назначений ББ пациентам с ХСН в течение последнего десятилетия во всем мире и у нас в стране неуклонно увеличивается, и это означает, что уровень образованности врачей повышается, они понимают задачи, которые предстоит решить в процессе лечения ХСН, и знают способы их решения.

### Кому и когда назначать ББ?

ББ назначаются на амбулаторном этапе лечения в качестве препаратов первой линии практически всем пациентам со стабильным течением мягкой или умеренной систолической СН II-IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ <40%). Начинать терапию ББ следует как можно раньше. Пациенты с тяжелой СН, текущим или недавним обострением также получают пользу от приема ББ, однако в этих ситуациях терапию необходимо начинать под наблюдением специалиста. В стационаре ББ следует начинать использовать после стабилизации состояния, уменьшения застойных явлений и по возможности восстановления эуволемии (идеально – перед выпиской).

### Какие ББ назначать при СН и в каких дозах?

В европейских и украинских рекомендациях в перечень ББ, которые могут применяться при СН, включены бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол (табл. 1).

### В каких случаях прием ББ противопоказан?

Назначение ББ противопоказано пациентам с атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени (при отсутствии постоянного водителя ритма); с критической ишемией конечностей; бронхиальной астмой

(относительное противопоказание, поскольку можно использовать кардиоселективные ББ под наблюдением специалиста, если польза превышает возможные риски); с известной аллергической или другой нежелательной специфической реакцией на препарат.

### Как применять ББ?

- Начинать прием ББ следует с низкой дозы в стабильном состоянии.
- Интервалы между двукратным увеличением дозы ББ должны составлять не менее 2 нед (у некоторых пациентов следует титровать дозу медленнее).
- Следует стремиться к достижению целевой дозы (табл. 1); если это невозможно, то к наивысшей переносимой.

**! Помните, что любая доза ББ лучше, чем полное отсутствие терапии ББ.**

- Следует мониторировать сердечный ритм, уровень артериального давления (АД) и клиническое состояние (особенно проявления застойных явлений, массу тела).

### Какие проблемы могут возникнуть во время терапии ББ и как их решать?

Наиболее частыми проблемами являются:  
**Нарастание застойных явлений, отеки, увеличение массы тела**

При нарастании застойных явлений следует увеличить дозу диуретика или, если это не помогает, уменьшить вдвое дозу ББ. Двукратное снижение дозы ББ целесообразно также в случаях значительного истощения или брадикардии (хотя потребность в этом возникает достаточно редко); пациента следует повторно обследовать через 1-2 нед, и, если улучшения не произошло, направить его на консультацию к специалисту. Серьезное ухудшение состояния требует снижения дозы ББ вдвое или прекращения его приема (в редких случаях) и обращения к специалисту.

**Низкая частота сердечных сокращений (ЧСС)**  
При значениях ЧСС <50 уд/мин и ухудшении симптомов следует снизить дозы ББ вдвое или при серьезном ухудшении состояния прекратить терапию (потребность в этом возникает редко). Необходимо пересмотреть потребность в других препаратах, снижающих ЧСС (таких как дигоксин, амиодарон, дилтиазем, верапамил); исключить сердечную блокаду (провести электрокардиографию), направить на консультацию к специалисту.

**Таблица 1. ББ, рекомендованные для лечения больных СН**

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол*	3,125 мг 2 р/сут	25 мг 2 р/сут
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут

Примечание. \*Максимальная доза 50 мг 2 р/сут может быть назначена пациентам с массой тела >85 кг.

### Симптомная гипотензия

У пациентов с низким уровнем АД, головокружениями или синкопальными состояниями следует пересмотреть потребность в нитратах, антагонистах кальция и других вазодилататорах; снизить дозы этих препаратов или при возможности отменить. При отсутствии признаков застоя рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы диуретика. Если проблема не устраняется после принятых мер, следует посоветоваться со специалистом.

В рекомендациях сделан акцент на установление комплаенса с пациентом, которого врач должен проинформировать о целях медикаментозной терапии, возможных побочных эффектах и так далее. Пациент должен понимать, что улучшение симптомов может происходить медленно (иногда 3-6 мес от начала терапии), что в ряде случаев в начале терапии ББ или во время титрации доз может наступать ухудшение симптомов, которое можно легко преодолеть путем коррекции сопутствующей терапии, и, наконец, что в долгосрочной перспективе ББ улучшают самочувствие. Важно, чтобы пациент был предупрежден о недопустимости самостоятельной отмены ББ и своевременно сообщал специалисту об ухудшении симптомов.

### Чему следует обучить пациента, принимающего ББ?

Для раннего выявления и коррекции возможного ухудшения симптомов в начале терапии ББ и в период повышения дозы пациентам следует ежедневно взвешиваться в одно и то же время суток (после пробуждения, перед едой и так далее). Кроме того, следует научить пациентов повышать дозу диуретика, если масса тела увеличивается на протяжении >2 дней на 1,5-2,0 кг/сут.

### Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ИАПФ/БРА

#### Кому и когда назначать ИАПФ/БРА?

Цели, сроки, этапы, на которых применяют ИАПФ/БРА, и показания к их назначению пациентам с СН снижФВ такие же, как у ББ. Кроме того, ИАПФ полезны пациентам с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (I ФК по NYHA).

#### В каких случаях прием ИАПФ противопоказан?

Не следует назначать ИАПФ пациентам с ангионевротическим отеком в анамнезе, установленным двусторонним стенозом почечных артерий, беременным / с вероятностью беременности, установленной

аллергической или другой неблагоприятной специфической реакцией на препарат.

Прием ИАПФ не следует инициировать при уровне калия в плазме >5,0 ммоль/л; уровне креатинина крови >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; симптомной или выраженной асимптомной гипотензии (величине систолического АД <90 мм рт. ст.).

#### Какие ИАПФ/БРА назначать при СН и в каких дозах?

В перечень ИАПФ с доказанной эффективностью в лечении СН включены каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Из группы БРА в случае непереносимости / при наличии противопоказаний к ИАПФ рекомендованы кандесартан, валсартан и лозартан. Стартовые и целевые дозы этих препаратов указаны в таблице 2.

Таблица 2. ИАПФ/БРА, рекомендованные для лечения больных СН		
Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	50 мг 3 р/сут
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	20 мг 2 р/сут
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут	30-35 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Валсартан	40 мг 2 р/сут	160 мг 2 р/сут
Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут

#### Как применять ИАПФ?

- Перед назначением ИАПФ следует проверить функцию почек и уровни электролитов.
  - Необходимо начинать терапию ИАПФ с низкой дозы.
  - На амбулаторном этапе интервал между двукратными увеличениями доз должен составлять не менее 2 нед. Более быстрая титрация допускается в условиях стационара или при возможности близкого наблюдения за пациентом и при условии хорошей переносимости терапии.
  - Следует стремиться к достижению целевой дозы; если это невозможно, то к максимально переносимой.
- ! Помните, что любая доза ИАПФ/БРА лучше, чем отсутствие терапии этими препаратами.**



- Повторная оценка биохимических показателей крови (мочевина / азот мочевины крови, креатинин, уровень калия крови) должна проводиться через 1-2 нед после начала приема и через 1-2 нед после последнего повышения дозы.

- В дальнейшем повторять биохимические исследования следует каждые 4 мес.

### **Какие проблемы могут возникнуть на фоне применения ИАПФ и как их решать?**

#### *Симптомная гипотензия*

Распространенным явлением при приеме ИАПФ являются головокружения, которые чаще всего исчезают со временем (пациента следует предупредить об этом). По возможности следует пересмотреть терапию и уменьшить дозы / отменить нитраты, антагонисты кальция и другие вазодилататоры. Если проблема сохраняется, необходимо посоветоваться со специалистом. Кашель, индуцированный приемом ИАПФ, не всегда является причиной для отмены терапии этими препаратами. В случаях возникновения тяжелого кашля, который влияет на качество жизни, рекомендуется заменить ИАПФ на БРА.

#### *Ухудшение функции почек и гиперкалиемия*

Некоторое повышение уровня мочевины (азота мочевины крови), креатинина и калия – ожидаемый эффект после начала приема ИАПФ. Если данные показатели повышаются незначительно и сопровождаются симптомами, то вмешательство не требуется. Повышение уровня креатинина до 50% относительно исходного уровня или до 266 мкмоль/л (3 мг/дл) / СКФ <25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также уровня калия до ≤5,5 ммоль/л является допустимым. При превышении обозначенных границ следует рассмотреть возможность прекращения одновременного приема нефротоксических препаратов (таких как нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), калийсодержащих пищевых добавок или калийсберегающих препаратов (триамтерен, амилорид). Если при этом отсутствуют признаки задержки жидкости, следует уменьшить дозу диуретика. Если, несмотря на принятые меры, уровни креатинина и калия продолжают повышаться, необходимо уменьшить дозы ИАПФ/БРА в 2 раза и повторить биохимические анализы через 1-2 нед. При отсутствии улучшений – посоветоваться со специалистом. Биохимические анализы крови следует повторять часто до того момента, когда концентрации креатинина и калия начнут выравниваться.

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Назначение третьего нейрогормонального модулятора – АМР в дополнение к ИАПФ и ББ обеспечивает более полную блокаду ренин-ангиотензиновой системы и все связанные с этим преимущества, включая устранение неблагоприятных эффектов альдостерона (центральные прессорные эффекты, фиброз сосудов и миокарда, активация катехоламинов, усиление процесса тромбообразования, задержка натрия в организме, потеря калия и магния, повышение риска развития желудочковых аритмий, усугубление дисфункции эндотелия). АМР обладают способностью предотвращать ремоделирование ЛЖ и воздействуют на ряд патофизиологических механизмов, играющих важную роль в прогнозе пациентов после перенесенного инфаркта миокарда.

Добавление АМР в перечень основных средств для лечения систолической СН с наивысшим классом рекомендаций (I) и уровнем доказательности (A) стало одним из наиболее значимых изменений в фармако-терапии ХСН, которые отражены в последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (2016) и Ассоциации кардиологов Украины (2017).

### **Когда и кому следует назначать АМР?**

АМР рекомендованы всем пациентам с ХСН с сохраняющимися симптомами и ФВ ЛЖ ≤35%, несмотря на прием ИАПФ и ББ, для снижения риска госпитализаций по поводу СН и риска преждевременной смерти. АМР могут быть назначены как в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

### **Какие АМР и в каких дозах назначать пациентам с СНснижФВ?**

В качестве представителей группы АМР в современные рекомендации включены спиронолактон и эплеренон.

Эплеренон: стартовая доза – 25 мг 1 р/сут, целевая доза – 50 мг 1 р/сут.

Спиронолактон: стартовая доза – 25 мг 1 р/сут, целевая доза – 50 мг 1 р/сут.

### **Как назначать АМР?**

Терапию АМР следует начать с низкой дозы и рассмотреть необходимость титрования вверх через 4-8 нед. Перед назначением АМР необходимо оценить функцию почек и уровень электролитов крови (особенно калия). Оценку биохимических показателей крови рекомендовано осуществлять через 1 и 4 нед от начала терапии / повышения дозы АМР, а также через 12 нед, 6 мес и в последующем – каждые 4 мес.

ЕПЛЕРЕНОН

# ЗБЕРЕЖІТЬ КРИХКУ РІВНОВАГУ!



## ПОКАЗАННЯ

- Доповнення до стандартного лікування у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності **після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.**
- Доповнення до стандартної оптимальної терапії у пацієнтів із **хронічною серцевою недостатністю II класу** (за класифікацією NYHA) та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 30\%$ ).



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

Перед використанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем  
**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/14816/01/01 та №UA/14816/01/02 від 13.01.2016



**Какие проблемы могут возникать на фоне терапии АМР и как их решать?*****Гиперкалиемия и ухудшение функции почек***

Если уровень калия повышается до  $>6,0$  ммоль/л или уровень креатинина — до  $>310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл) / СКФ снижается до  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, следует немедленно прекратить терапию АМР и посоветоваться со специалистом.

Так же, как и при приеме ИАПФ, следует избегать применения других препаратов, которые задерживают калий (амилорид, триамтерен), заменителей соли с высоким содержанием калия, а также нефротоксических лекарственных средств (НПВП). Не рекомендован прием тройной комбинации — ИАПФ, БРА и АМР.

***Гинекомастия, мастодиния, нарушение менструального цикла***

Вышеуказанные побочные эффекты чаще всего возникают на фоне применения спиронолактона. В этом случае следует рекомендовать пациентам перейти на прием эплеренона.

**Чем обусловлена большая безопасность эплеренона по сравнению со спиронолактоном?**

Эплеренон обладает высокой степенью селективности в отношении минералокортикоидных рецепторов (МКР), что обуславливает его лучшую по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшую частоту развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодиния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении МКР, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей

степени связывается с белками плазмы, что обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении МКР. Период полувыведения эплеренона составляет 4-6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии.

**Какие советы следует дать пациентам, принимающим АМР?**

Необходимо посоветовать пациентам избегать приема НПВП, которые не были назначены врачом, и употребления заменителей пищевой соли с высоким содержанием калия. В случаях возникновения диареи/рвоты или инфекции, вызывающей выраженное потоотделение, пациенты должны уведомить об этом врача или медицинскую сестру и принять меры для снижения риска дегидратации и возникновения электролитного дисбаланса.

Таким образом, терапия нейрогуморальными модуляторами — не простой процесс, который требует от врача и пациента ответственного отношения, тщательной оценки симптомов и параметров, которые могут изменяться на фоне лечения. Значительную помощь врачу в обучении пациентов, ведении наблюдения (персонально или по телефону), биохимическом мониторинговании и титровании доз препаратов может оказывать специально обученная медицинская сестра.

*Подготовила Наталья Очеретяная ■*

# Календар подій

19 квітня, м. Київ, Україна  
**VIII Науково-практична конференція  
Української асоціації фахівців із серцевої недостатності**  
Інформація: <http://www.strazhesko.org.ua>

26-29 травня, м. Відень, Австрія  
**Європейський конгрес із серцевої недостатності**  
Інформація: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

8-11 червня, м. Барселона, Іспанія  
**28-й Європейський форум  
з артеріальної гіпертензії та кардіопротекції**  
Інформація: <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting>

15-18 вересня, м. Нешвілл, США  
**22-й Щорічний форум  
Американського товариства із серцевої недостатності**  
Інформація: [www.hfsa.org](http://www.hfsa.org)

26-28 вересня, м. Київ, Україна  
**XIX Національний конгрес кардіологів України**  
Інформація: <http://www.strazhesko.org.ua>



## Довіра, заснована на доказах та досвіді\*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь<sup>1-3</sup>



Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином<sup>1</sup>



Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок<sup>\*а,4</sup>



Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів<sup>1,3</sup>

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

**Ксарелто®:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану; **Будь ласка, зверніть увагу!** Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР».

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

**Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагновані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневіризми судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або

внутрішньочерепальні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю.

**Спосіб застосування та дози:** Застосування у пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії. Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування Ксарелто® у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії. Детальна інформація щодо способу застосування та дозування міститься в Інструкції для медичного застосування препарату.

**Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (частота від  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, влювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екхімоз,

шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомиюваність та астеною), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секретія з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дата останнього перегляду інструкції – 15. 07. 2015. Випускається за рецептом.**

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

<sup>а</sup> У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю середнього ступеня (КлрК 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:

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