



Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка, фармакотерапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Леонова М. В., Чукаева И. И., Карпенко Д. Г. Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(3):84–93.

Резюме

Обзор посвящен фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (XCH) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Обсуждаются данные ряда мета-анализов, рандомизированных и наблюдательных клинических исследований, а также показания к применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов этой категории в современных клинических рекомендациях. Рассмотрены новые перспективные подходы к терапии XCH с позиции влияния на кардиальный фиброз.

Larina V. N., Leonova M. V., Chukaeva I. I., Karpenko D. G. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Specific Features of Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

Keywords: heart failure; preserved left ventricular ejection fraction; pharmacotherapy; angiotensin converting enzyme inhibitors; betablockers; mineralocorticoid receptor antagonists.

For citation: Larina V. N., Leonova M. V., Chukaeva I. I., Karpenko D. G. Specific Features of Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Kardiologiia. 2018;58(3):84–93.

SUMMARY

The review is devoted to pharmacotherapy of chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction. In this review we discuss data of meta-analyzes of randomized clinical trials and observational studies, as well as the indications for use of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, β -blockers, and antagonists of mineralocorticoid receptors in these patients in current clinical guidelines. New approaches to therapy of CHF from the perspective of influence on myocardial fibrosis are considered in this review.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – серьезная проблема современного общества, которая встречается у 38 млн человек в мире и, к сожалению, ожидается нарастание ее случаев в ближайшие годы [1].

В эпоху доказательной медицины парадигма большинства клинических исследований способствовала разделению ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (Λ Ж): с сохраненной и сниженной ФВ Λ Ж. Анализ 31 исследования, проведенного за период с 1970 по 1995 г., показал, что на долю больных с ХСН и сохраненной ФВ Λ Ж приходилось около 40% (от 13 до 74%) от числа всех больных с ХСН [2]. Последующий

анализ за период с 1998–2003 гг. выявил увеличение этой категории больных до 54% (от 40 до 71%) [3]. В работе С. Tribouilloy и соавт. [4] отмечено, что у 55,6% из 662 пациентов в возрасте старше 60 лет, госпитализированных по поводу впервые возникшей ХСН, выявлялась сохраненная ФВ Λ Ж. В Российской Федерации 56,8% больных с ХСН имеют практически нормальную ФВ Λ Ж [5].

Систематический обзор исследований за период $1998-2013\,\mathrm{rr}$. с участием пациентов с XCH и сохраненной $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$, опубликованный в июне $2016\,\mathrm{r}$. (PubMed и EMBASE), включил $62\,\mathrm{ny}$ бликации: $19\,\mathrm{onucateльныx}$



Таблица 1. Классификация сердечной недостаточности в зависимости от $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$

Тип СН	СН с ФВ ЛЖ<40%	СН с ФВ ЛЖ 40-49%	СН с ФВ ЛЖ ≥50%
	Симптомы ± признаки*	Симптомы ± признаки*	Симптомы ± признаки*
	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ 40–49%	ФВ ЛЖ ≥50%
Критерии	-	1. Повышение уровня BNP**.	1. Повышение уровня BNP**.
		2. Наличие хотя бы одного дополнительного критерия:	2. Наличие хотя бы одного дополнительного критерия:
		 а) структурное заболевание сердца (гипертрофия левого желудочка и/или увеличение левого предсердия); 	 а) структурное заболевание сердца (гипертрофия левого желудочка и/или увеличение левого предсердия);
		б) диастолическая дисфункция	б) диастолическая дисфункция

^{* –} симптомы могут отсутствовать на начальных стадиях ХСН и при лечении диуретиками; ** – BNP >35 нг/мл; NT-ргоВNP >125 пг/мл. Здесь и в табл. 2–4: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-ргоВNP – N-концевой фрагмент предшественника НУП. Здесь и на рис. 1: НУП – натрийуретический пептид.

клинических исследований, 12 обсервационных исследований, 31 регистр. Было выявлено, что сохраненная ΦB $\Lambda Ж$ встречалась у 33–84% больных, причем более высокая частота отмечалась по данным регистров, а ΦB $\Lambda Ж$ колебалась в диапазоне от более 40% до более 55% [6].

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ можно рассматривать как комплекс заболеваний, при котором зачастую затруднительно выделить ведущую причину прогрессирования и декомпенсации сердечной деятельности, поскольку сопутствующие заболевания вносят вклад в их формирование. Действительно, больные с ХСН и сохраненной ФВ АЖ представляют собой в основном лиц пожилого и старческого возраста (чаще женщины) с артериальной гипертензией $(A\Gamma)$, фибрилляцией предсердий $(\Phi\Pi)$, избыточной массой тела, нарушением липидного и углеводного обмена, реже имеют ишемическую болезнь сердца и поражение клапанов сердца [7]. Результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования I-PRESERVE, изучавшего заболеваемость и смертность в группе из 4133 больных старше 60 лет (средний возраст 72 года) с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ при применении ирбесартана, подтвердили эти данные. В возрасте старше 75 лет были $\frac{1}{3}$ больных, включенных в исследование, 60% составили женщины. В среднем ФВ ЛЖ соответствовала 59%, избыточная масса тела имелась у 42% больных, причиной ХСН у 88% больных была АГ и у 80% больных – III-IV функциональный класс XCH по классификации NYHA | 8 |.

У пациентов с ХСН и сохраненной ФВ Λ Ж обычно имеются нормальные размеры Λ Ж, но при этом наблюдается утолщение его стенок и/или увеличение размера левого предсердия. У большинства пациентов выявляется нарушение диастолической функции Λ Ж, которую нередко рассматривают как одну из причин развития ХСН. Однако у многих пациентов с ХСН и сниженной ФВ Λ Ж также имеется диастолическая дисфункция (Λ Д), а незначительная систолическая дисфункция также отмечается у ряда пациентов с сохраненной Λ В Λ Ж.

В последние годы вырос интерес к пациентам с Φ В Λ Ж от 40 до 49%, поскольку в основе XCH с разной Φ В Λ Ж лежат иные этиологические факторы, пациенты различаются по демографическим и клиническим показателям, сопутствующей патологии, активности биомаркеров и ответу на проводимую терапию.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2016 г. по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности и ХСН [9] предложено отдельно выделять пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% (табл. 1), а в качестве диагностических критериев ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ рекомендовано рассматривать наличие признаков и симптомов ХСН, ФВ ЛЖ 50% и более, определенные структурные и функциональные изменения сердца, а также повышение уровня натрийуретических пептидов (рис. 1).

 Φ В Λ Ж 40–49% имеется у 10–20% пациентов с XCH и нуждается в отдельном изучении особенностей клинической картины и тактики ведения таких больных [10]. Этот фенотип XCH отличается от фенотипа со сниженной Φ В Λ Ж отсутствием доказательной базы по медикаментозному лечению больных, а от фенотипа с сохраненной Φ В Λ Ж – небольшим ее снижением [11].

Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводимых в 90-е годы XX века, изучали особенности диагностики и лечения больных с XCH и сниженной ФВ ЛЖ. На многие вопросы были получены ответы и доказательства влияния определенных фармакологических групп препаратов (например, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС) на прогноз жизни именно у пациентов с XCH и сниженной ФВ ЛЖ. Ряд крупных проспективных РКИ показал, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) улучшают выживаемость у больных с симптомами и признаками XCH. Так, результаты исследования CONSENSUS (n=253) продемонстрировали снижение смертности у больных с тяжелым течением XCH на 40% через 6 мес и на 31% через 1 год от начала при-



«... Чтобы улучшить диагностику сердечной недостаточности с сохранённой ФВ ЛЖ, клинический диагноз (симптомы и признаки) должен подтверждаться наличием дисфункции сердца в покое или при нагрузке...»

Европейское общество кардиологов, 2016 г.



Стресс-тест или инвазивное измерение давления наполнения $\Lambda \mathcal{M} -$ для подтверждениея диагноза в случае неуверенности.

Рис. 1. Ключевые диагностические критерии XCH с сохраненной ФВ ЛЖ.

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (c M/c); E – скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения; M – мужчины; M – женщины.

ема эналаприла дополнительно к стандартному лечению по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [12]. Благоприятные эффекты ингибиторов АПФ на выживаемость больных с XCH и систолической дисфункцией $\Lambda \mathcal{K}$ были подтверждены в исследованиях SOLVD, SAVE, TRACE и др.

Количество РКИ по оценке эффективности медикаментозной терапии у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, к сожалению, ограничено (табл. 2). В настоящее время нет убедительных данных о высокой эффективности каких-либо классов лекарственных препаратов, применяемых при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Поскольку эти пациенты нередко имеют клинически выраженную ХСН и низкий уровень качества жизни (КЖ), основной целью терапии является уменьшение степени выраженности симптомов и улучшение КЖ.

Ингибиторы АПФ у лиц с ХСН и сохраненной ФВ Λ Ж могут быть препаратами выбора, поскольку доказано их благоприятное действие на уровень артериального давления (Λ Д), ремоделирование Λ Ж, гемодина-

мические показатели, включая и наполнение ЛЖ, тонус сосудистого русла. Ингибиторы АПФ – практически единственная группа лекарственных препаратов, эффективность которой доказана на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Ингибиторы АПФ, которые изучаются и с успехом применяются в клинической практике на протяжении более 30 лет, рассматриваются в качестве «золотого стандарта» лечения больных с ХСН, являются препаратами первого ряда в лечении больных АГ, с заболеваниями почек и сахарным диабетом.

Уникальность ингибиторов АПФ заключается в оказании двойного терапевтического эффекта: ослабление агрессивного действия ангиотензина II (прессорное звено) и усиление защитного действия вазодилатирующего пептида брадикинина (депрессорное звено). Способность увеличивать содержание брадикинина, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и циркуляцию ингибитора активатора плазминогена, потенциирует высвобождению простациклинов, оксида азота и эндотелийзависимого гиперполяризирующего фактора [13]. Кроме того, брадикинин оказывает кардиопротективное действие: ограничивает зону инфаркта, уменьшает риск нарушений ритма, индуцированных ишемией.

АПФ широко распространен в организме. Это интегральный белок плазматической мембраны клеток эндотелиальных, специализированных эпителиальных, нейроэпителиальных, нервных окончаний и репродуктивной системы. Физиологические функции АПФ не ограничиваются его ролью в регуляции сердечно-сосудистой системы. Он участвует в метаболизме ряда биологических активных пептидов: регулирует концентрацию не только ангиотензина II и брадикинина, но и эндогенного антифиброзного пептида горалатида – N-acetyl-seryl-aspartyllysyl-proline (AcSDKP) [14]. Последний тормозит пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток и ранних клеток-предшественников.

Горалатид синтезируется костным мозгом, обнаруживается в плазме, циркулирующих мононуклеарных клетках и в тех же тканях, что и АПФ. Торможение активности АПФ приводит к увеличению горалатида в плазме в 5–6 раз, в моче – в 40 раз. Горалатид – важный эндогенный регулятор пролиферации фибробластов и синтеза коллагена в сердце. Ограничивая пролиферацию фибробластов и продукцию колллагена, он влияет на процесс развития фиброза у больных АГ. Поскольку ингибиторы АПФ повышают активность горалатида в плазме и тканях и вызывают снижение фиброза сердца, почек и печени, предполагается, что в кардиопротекторном антифибротическом эффекте ингибиторов АПФ (в частности, при АГ) участвует горалатид.

Отличительной чертой антагонистов рецепторов ангиотензина II (APAII) являются высокая безопасность,



Таблица 2. Основные клинические исследования, проведенные у пациентов с XCH и $\Phi B \Lambda X \ge 40\%$

Исследование	Изучаемые препараты	Основные критерии включения	Средний период наблюдения	Основной конечный показатель/главный ожидаемый результат/критерий оценки/определяемый параметр
PER-CHF	Периндоприл/плацебо	ХСН, индекс движения стенок $\Lambda M \ge 1,4$ (ФВ $\Lambda M \ge 40\%$), диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ, возраст ≥ 70 лет		Отсутствие различий между смертностью от разных причин и госпитализациями по поводу ССЗ (36 и 37% соответственно; p=0,35)
I-PRESERVE	Ирбесартан/плацебо	ХСН с ФВ Λ Ж ≥45%, ФК NYHA III–IV или ФК II с госпитализацией за последние 6 мес, возраст ≥60 лет	4,1 года	Отсутствие различий между смертностью от разных причин и госпитализациями по поводу ХСН (24 и 25%; p=0,54)
CHARM- Preserved	Кандесартан/плацебо	ХСН с ФВ Λ Ж >40%, ФК NYHA II–IV, госпитализации по поводу ССЗ	3,0 года	Тенденция к снижению смертности от ССЗ или госпитализаций по поводу ХСН (22 и 24%; p =0,051)
Aldo-DHF	Спиронолактон/ плацебо	ХСН с ФВ Λ Ж ≥50%, ФК NYHA II–III, пик VO ₂ ≤25 мл/мин/кг, диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ или фибрилляция предсердий, возраст≥50 лет	1,0 год	Снижение E/e' на 1,5 (p<0,001). Нет изменений пика VO_2 (p=0,81)
TOPCAT	Спиронолактон/ плацебо	ХСН с ФВ Λ Ж ≥45%, госпитализация по поводу ХСН в течение последних 12 мес, или BNP≥100 пг/мл или NT-proBNP ≥360 пг/мл, возраст ≥50 лет	3,3 года	Отсутствие различий между ССС или госпитализациями по поводу XCH (19 и 20%; p=0,14)
SENIORS	Небиволол/плацебо	ХСН с госпитализацией за последние 12 мес и/или ФВ Λ Ж ≤35% за последние 6 мес, возраст ≥70 лет, у 36% с ФВ Λ Ж>35%	1,8 года	Снижение смертности от разных причин и госпитализаций по поводу XCH на 14% (31 и 35%; p=0,04)
DIG-PEF	Дигоксин/плацебо	ХСН с ФВ ЛЖ >45%, синусовый ритм	3,1 года	Отсутствие различий между смертностью и госпитализациями по поводу ХСН (21 и 24%; p=0,14)
PARAMOUNT	Сакубитрил+валсартан/ плацебо	XCH c ΦB ΛЖ ≥45%, ΦK NYHA II–III, NT-proBNP >400 πг/мл	12 нед	Снижение NT-proBNP: коэф. из- менения сакубитрил/валсартан 0,77 (p=0,005)
RELAX	Силденафил/плацебо	XCH с ФВ Λ Ж ≥45%, ФК NYHA II–IV, пик VO $_2$ <60% от нормы, NT-proBNP>400 пг/мл или высокое давление наполнения Λ Ж	24 нед	Отсутствие изменений пика VO_2 (p=0,90)

ЭхоКГ – эхокардиография; ССС – сердечно-сосудистая смертность; здесь и в табл. 3, 4: ФК – функциональный класс; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация сердца. PEP-CHF – Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure; I-PRESERVE – Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; CHARM-Preserved – Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality; Aldo-DHF —Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; TOPCAT – Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist; SENIORS – Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure; DIG-PEF – ancillary Digitalis Investigation Group trial; PARAMOUNT – LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction; RELAX – Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure.

небольшое количество побочных эффектов, в частности, кашля, при сравнении с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина, что является преимуществом APAII в сравнении с ингибиторами АПФ. Блокада AT_1 -рецепторов при применении APAII приводит к увеличению содержания ATII и стимуляции AT_2 -рецепторов. Длительная стимуляция AT_2 -рецепторов может запускать апоптоз, подавлять ангиогенез и уменьшать синтез фиброзной ткани, что потенциально способно приводить к подавлению роста коллатеральных сосудов в ответ на ишемию, истончению фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки и повышению вероятности ее разрыва [15, 16].

Доказательства в поддержку эффективности как APAII, так и ингибиторов АПФ у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не являются убедительными. В мета-анализе V. Agarwal и соавт. [17] изучалось влияние блокаторов РАСС (ингибиторы АПФ, APAII) на смертность и частоту госпитализаций у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В мета-анализ было включено 12 исследований: 5 РКИ и 7 обсервационных исследований, из которых 4 проспективных и 3 ретроспективных. Анализ включал 11 259 пациентов (средний возраст 72,2 года) с периодом наблюдения 38,6 мес (39 950 человеко-лет). По результатам мета-анализа не отмечено клинически значимого влияния блокаторов РААС на общую и сердечно-сосу-



Таблица 3. Влияние блокаторов РААС на исходы у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

Исход	Рандомизированные КИ		Обсервационные КИ	
ИСХОД	OP	p	OP	p
Смерть от всех причин	0,99	нд	0,76	0,009
Смерть от ССЗ	0,97	НД	0,52 (для ингибиторов АПФ)	0,07
Госпитализации по поводу ХСН	0,93	0,08	0,97 (для ингибиторов АПФ)	НД

PAAC – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; KM – клинические исследования; $A\Pi\Phi$ – ангиотензинпревращающий фермент; нд – недостоверно.

дистую смертность пациентов с XCH с сохраненной ФВ Λ Ж в РКИ (табл. 3). Однако в обсервационных исследованиях наблюдалось статистически значимое уменьшение общей смертности на 24% и сердечно-сосудистой смертности на 48% при лечении блокаторами РААС. Причем достоверное снижение относительного риска смерти от всех причин получено как для группы ингибиторов АПФ (относительный риск – OP 0,79; p=0,05), так и для ингибиторов АПФ/АРАІІ (OP 0,64; p<0,001). Была отмечена тенденция к снижению риска частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией XCH на фоне терапии блокаторами РААС на 7% (OP 0,85 для ингибиторов АПФ; OP 0,94 для АРАІІ) в РКИ, но не в обсервационных исследованиях.

Авторы мета-анализа сделали заключение, что, несмотря на небольшое снижение частоты госпитализаций и тенденции к снижению смертности пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, противоречивость данных, полученных в разных исследованиях в рамках этого мета-анализа, не позволяет однозначно судить о возможностях терапии блокаторами РААС у этой категории пациентов. Эмпирически необходимо контролировать уровень АД и течение сопутствующей патологии, которая встречается практически у каждого пациента с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. Чтобы рассматривать ингибиторы АПФ и/или АРАІІ в качестве препаратов выбора при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, необходимы новые крупные контролируемые РКИ.

Терапия диуретиками, особенно при наличии застойных явлений в организме, эффективно уменьшает клинические симптомы и признаки ХСН. Несмотря на разные значения ФВ Λ Ж, очевидность высокой эффективности диуретиков в этих случаях неоспорима, тогда как эффективность β -адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) остается спорной.

 β -Адреноблокаторы являются одними из основных препаратов в лечении больных с XCH и сниженной ФВ Λ Ж, поскольку доказано, что их применение приводит к снижению заболеваемости и смертности [18]. Возможно, что β -адреноблокаторы могут выступать в качестве нейрогуморальных модуляторов при XCH с сохраненной Φ В Λ Ж за счет влияния на катехоламины, спонтанную диастолическую деполяризацию, атриовентрикулярную проводимость, частоту сердечных сокращений (ЧСС), потребность

миокарда в кислороде, эктопическую активность миокарда и уменьшать риск развития угрожающих жизни аритмий, вероятность которых увеличивается по мере развития диастолической дисфункции $\Lambda \mathcal{K}$. Существует ряд доказательств, что в пожилом возрасте при XCH с сохраненной $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$ на фоне синусового ритма β -адреноблокаторы могут снизить количество госпитализаций по поводу XCH, однако с точки зрения улучшения клинической симптоматики применение β -адреноблокаторов у пациентов с XCH с синусовым ритмом и $\Phi \Pi$ не является достаточно эффективным, а применение дигоксина до конца не изучено [19, 20]. Оптимальная частота сокращения желудочков у пациентов с сохраненной $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$ не установлена, в связи с этим агрессивный контроль и снижение ЧСС могут нанести вред.

Мета-анализ F. Liu и соавт., включивший 12 клинических исследований (2 РКИ и 10 обсервационных исследований) с участием 21206 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ >40%), показал, что лечение β-адреноблокаторами способно снизить общую смертность. Показано уменьшение общей смертности у больных с сохраненной ФВ ЛЖ при приеме β-адреноблокаторов на 9% (p=0,078), в том числе на 5% – согласно данным РКИ (ОР 0,95; p=0,73), на 11% – в проспективных когортных исследованиях (ОР 0,89; р<0,05) и на 9% – в ретроспективных когортных исследованиях (OP 0,91; p<0,05). Однако лечение β -адреноблокаторами не влияло на комбинированные исходы, включавшие смертность (ОР 1,02; p=0,88), частоту госпитализаций (ОР 0,87; p=0,26) и госпитализаций по причине ХСН (OP 1,01; p=0,97) [21].

В недавнем мета-анализе С. Bavishi и соавт., включившем 17 исследований с участием 27 099 пациентов (2 РКИ, n=888 и 15 когортных, n=26211), проводилось сравнение эффектов β-адреноблокаторов с плацебо / отсутствие β-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (симптомы и признаки ХСН и ФВ ЛЖ>40%) [22]. Лечение β-адреноблокаторами ассоциировалось с уменьшением числа всех случаев смерти на 19%, однако результаты были ограничены данными обсервационных исследований (ОР 0,81; p<0,001), а 2 РКИ не показали благоприятного влияния β-адреноблокаторов на прогноз жизни пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (ОР 0,94; p=0,718). При анализе возрастных подгрупп не выяв-



MOCKBA 14-15.12.2018

МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».



лено улучшения прогноза в группе пациентов старше 75 лет (OP=0,92; p=0,06). К тому же не наблюдалось статистически значимого снижения частоты госпитализаций или комбинированного исхода (общая смертность/госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН) у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения крупных, хорошо спланированных РКИ для оценки влияния β -адреноблокаторов на смертность и частоту госпитализаций у этой категории пациентов.

АМКР, такие как спиронолактон и эплеренон, относятся к группе препаратов, показавших уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза на моделях животных. К тому же доказано, что АМКР улучшают прогноз жизни больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [23, 24]. Однако результаты первого многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого РКИ ТОРСАТ по оценке влияния спиронолактона на клинические исходы у 3 445 больных старше 50 лет с ХСН и ФВ ЛЖ >45% на протяжении более 3 лет не показали статистически значимого снижения комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, остановки кровообращения с успешной реанимацией и ХСН (см. табл. 1) [25].

Несмотря на полученные результаты исследования ТОРСАТ, было сделано 3 важных вывода, свидетельствующих в пользу возможного применения АМКР при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Во-первых, в группе больных, получавших спиронолактон, по сравнению с получавшими плацебо наблюдалось статистически значимое снижение числа госпитализаций по поводу ХСН (6,8 против 8,3 на 100 человеко-лет; p=0,03), которая является одной из «твердых» конечных точек при изучении ХСН. Во-вторых, показана эффективность лечения спиронолактоном именно у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP (OP 0,65; p=0,003). В-третьих, вторичный ретроспективный анализ результатов выявил статистически значимое улучшение клинического состояния пациентов - участников данного клинического исследования из США.

В связи с этим представляет интерес другой мета-анализ А. Pandey и соавт. (2015), объединивший 11 исследований (n=942) по оценке эффектов АМКР на структуру и функцию ЛЖ среди пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ или АГ без клинически выраженной ХСН [26]. В мета-анализе оценивали влияние АМКР на параметры эхокардиографии, уровень продуктов синтеза коллагена: N-концевой пропептид общего проколлагена III типа (PIINP) и С-концевой пропептид общего проколлагена I типа (PICP); переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ и с бессимптомной ДД ЛЖ. Обобщенный анализ 5 исследований

выявил статистически значимое снижение сывороточной концентрации PIIINP (динамика составила -0.90 г/л; p=0,0002) при лечении АМКР в целом по группе, а также отдельно в группе больных ХСН с сохраненной ФВ Λ Ж и с Δ Д Λ Ж. Аналогичное снижение концентрации PICP наблюдалось в целом по группе в обобщенном анализе (динамика составила -17.6 нг/мл; p=0,01).

Обобщенный анализ, в который вошли пациенты с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ и пациенты с бессимптомной ДД ЛЖ, показал улучшение диастолической функции ЛЖ спустя 6 мес от начала лечения АМКР, что выражалось в статистически значимом снижении Е/е' по сравнению с группой контроля (динамика составила -1,68; p<0,001). Аналогичные результаты получены и в подгруппах пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в 4 исследованиях (динамика составила –1,85; p<0,00001) и с бессимптомной ДД ЛЖ в 2 исследованиях (динамика составила -0.96; p=0.02); при этом изменений массы или размера миокарда ЛЖ не отмечено. Благоприятные эффекты АМКР на диастолическую функцию, полученные в ходе выше представленного мета-анализа, могут объяснить потенциальные причины улучшения клинического состояния некоторых пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в исследовании ТОРСАТ.

Практически аналогичные данные получены в метаанализе Y. Chen и соавт. [27]. Авторы показали влияние АМКР на снижение частоты госпитализаций (OP 0,83) и улучшение диастолической функции Λ Ж, что выражалось в уменьшении E/e' (динамика составила 1,82, при 95% доверительном интервале – Λ И от –2,23 до –1,42) у пациентов с XCH с сохраненной Φ В Λ Ж и показателя E/A (динамика составила 0,12 при 95% Λ И от 0,10 до 0,14) у пациентов с сохраненной Φ В Λ Ж, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Однако общая смертность пациентов при приеме препаратов этой группы сохранялась на прежнем уровне.

Рекомендации экспертов ЕОК по лечению пациентов с ХСН с ФВ Λ Ж >50% и ФВ Λ Ж 40–49% обобщены и представлены ниже в табл. 4.

В настоящее время терапевтические подходы к больным с XCH преимущественно направлены на контроль симптомов и уменьшение гемодинамической и объемной перегрузки сердца за счет снижения пред- и посленагрузки благодаря использованию ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов, АМКР и диуретиков. Но несмотря на существующие доказательства благоприятного влияния этих препаратов на клинические симптомы и снижение смертности, прогноз у больных с XCH остается неблагоприятным: ретроспективно 5- и 10-летняя смертность составляет 50 и 90% соответственно [28].

Современная стандартная терапия ХСН фокусируется на облегчении клинической симптоматики и имеет



Таблица 4. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 г. по лечению пациентов с СН с ФВ ЛЖ 40–49% и 50% и выше

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется проводить обследование всех пациентов с СН с сохраненной Φ В Λ Ж и с умеренно сниженной Φ В Λ Ж с целью выявления ССЗ и других сопутствующих заболеваний. При наличии таковых необходимо провести лечение с помощью эффективных и безопасных методов, направленных на улучшение симптомов, КЖ и прогноза	I	С
Применение диуретиков рекомендовано у пациентов с CH с сохраненной $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$ и с умеренно сниженной $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$ с признаками застоя в целях уменьшения симптомов и признаков CH	I	В

КЖ - качество жизни.

цель «разгрузить» сердце. Однако у большинства пациентов на момент первичного обращения к врачу в связи с появлением клинических симптомов ХСН имеются гипертрофия и кардиальный фиброз. Фиброз представляет собой чрезмерное отложение экстрацеллюлярного матрикса (коллаген и фибронектин), приводящее к накоплению волокнистых структур соединительной ткани. Фиброз — это неотъемлемый процесс при восстановлении поврежденных тканей, но его накопление неизбежно приводит к формированию рубца, дисфункции органов и, в конечном итоге, к их недостаточному функционированию. При многих хронических заболеваниях постоянный фиброзирующий процесс в тканях оказывается пагубным, как, например, при фиброзе почек или печени, что также очень характерно для ХСН.

Кардиальный фиброз является необратимым состоянием, который вносит вклад в высокую заболеваемость и смертность при многих хронических заболеваниях. В зависимости от причины и анатомической локализации в миокарде фиброз может быть представлен в виде интерстициального, заместительного и периваскуляр-

ного, отличаясь своими особыми характеристиками. Реактивный интерстициальный фиброз развивается без потери кардиомиоцитов (вне очага ИМ) и локализуется в экстращеллюлярном матриксе, распространяясь по всему миокарду. При периваскулярном фиброзе, который также ассоциирован с гипертензией, коллаген накапливается в адвентиции интрамуральных коронарных артерий. Заместительный фиброз развивается при некрозе кардиомиоцитов и представляет собой микро- и макроскопическое рубцевание, интенсивность которого зависит от выраженности некроза. В связи с этим необходимо дополнительное лечение, способное затормозить/заблокировать фибротический процесс и улучшить функцию кардиомиоцитов. В связи с этим рассматриваются 3 стратегии лечения ХСН (рис. 2) [29].

Несколько интересных подходов к лечению больных с XCH направлены на усиление регуляции Ca-ATФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a) с использованием генной терапии и применение активатора кардиального миозина омекамтива мекарбила [30, 31]. Информация о возможности подавления апоптоза кар-



Рис. 2. Предположительные 3 стратегии лечения больных с ХСН.



диомиоцитов на клиническом уровне с использованием низкомолекулярных ингибиторов каспаз – цистеиновых протеиназ, являющихся ключевыми участниками программируемой гибели клеток, будет доступна спустя некоторое время [32].

Заключение

При выборе тактики ведения больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка большое значение придается своевременному выявлению и лечению сопутствующей патологии, как сердечно-сосудистой, так и другого происхождения. Это обусловлено тем, что окончательно не определена медикаментозная терапия, способная повлиять как на заболеваемость, так и смертность при этом виде сердечной недостаточности. Основной целью лечения таких пациентов является улучшение клинического состояния и качества жизни, поскольку в большинстве случаев эту категорию пациентов составляют лица старшего возраста.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Леонова М. В. – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета.

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета

Ларина В. Н. – д. м. н., проф. кафедры.

Чукаева И.И. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Карпенко Д. Г. – ассистент кафедры.

E-mail: larinav@mail.ru

Information about the author:

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Vera N. Larina - MD, professor.

E-mail: larinav@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet 2015;385:812-824.
- 2. Owan T., Redfield M. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47:320–332.
- 3. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004;43:317–327.
- 4. Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur Heart J 2008; 29:339–347.
- 5. Mareev V.Yu., Daniyelian M.O., Belenkov Yu.N. On behalf of the working group of research EPOHA-O-HSN. The comparative characteristic of patients with HSN depending on size FV by results of the Russian multicenter research EPOHA-O-HSN. Heart Failure 2006; 7 (4):164–171. Russian (Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность 2006;7 (4):164–171).
- Metra M. June 2016 at a glance: epidemiology, renal impairment, heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2016;18 (6):587.
- Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. Circulation 2007;115:888–895.
- McMurray J., Carson P., Komajda M. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. Eur J Heart Fail 2008;10:149–156.
- Ponikowski P., Voors A., Anker S. 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 Heart J 2016; doi:10.1093/eur-heartj/ehw128.
- 10. Lam C., Solomon S. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). Eur J Heart Fail 2014;16:1049–1055.
- 11. Lund L. Heart Failure With "Mid-Range" Ejection Fraction-New Opportunities. J Card Fail 2016;22 (10):769–771.
- 12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;4;316 (23):1429–1435.
- Unger T. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining all the therapeutic implications. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2001;2: S4–7.
- 14. Nagai T., Nitta K., Kanasaki M. et al. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. Clin Exp Nehrol 2015;19 (1):65–74.
- 15. D'Amore A., Black M., Thomas W. The angiotensin II type 2 receptor causes constitutive growth of cardiomyocytes and does not antagonize angiotensin II type 1 receptor-mediated hypertrophy. Hypertension 2005;46:1347–1354.
- Haulica I., Walther Bild W., Serban D. Review: Angiotensin Peptides and their Pleiotropic Actions. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2005;6:121–131.
- 17. Agarwal V., Briasoulis A., Messerli F. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev 2013;18:429–437.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A. et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013;346: f596.

О КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

- 19. Flather M., Shibata M., Coats A. et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215–225.
- 20. van Veldhuisen D., Cohen-Solal A., Böhm M. et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009;53:2150–2158.
- 21. Liu F., Chen Y., Feng X. et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. PLoS One 2014;9 (3):e90555.
- 22. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S. et al. Patel D., Messerli F. Betablockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Heart Fail Rev 2015;20 (2):193–201.
- 23. Pitt B., Zannad F., Remme W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709–717.
- 24. Zannad F., McMurray J., Krum H. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11–21.

- 25. Pitt B., Pfeffer M., Assmann S. et al. for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383–1392.
- 26. Pandey A., Garg S., Matulevicius S. et al. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Am Heart Assoc 2015; 4: e002137.
- 27. Chen Y., Wang H., Lu Y. et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Medicine 2015;13:10.
- 28. Roger V. Epidemiology of heart failure. Circ Res 2013;6:646-659.
- Piek A., de Boer R., Sillje H. The fibrosis-cell death axis in heart failure. Heart Fail Rev 2016;21:199–211.
- 30. Gwathmey J., Yerevanian A., Hajjar R. Targeting sarcoplasmic reticulum calcium ATPase by gene therapy. Hum Gene Ther 2013;11:937-947.
- 31. Liu L., Dorhout B., van der Meer P. et al. Omecamtiv mecarbil: a novel cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. Expert Opin Investig Drugs 2016;25:117–127.
- 32. Park M., Vatner S., Yan L. et al. Novel mechanisms for caspase inhibition protecting cardiac function with chronic pressure overload. Basic Res Cardiol 2013;108:324.

Поступила 14.08.17 (Received 14.08.17)

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии (зав. кафедрой д. м. н., профессор Затейщиков Д. А.) проводит подготовку по программам дополнительного профессионального образования

Наименование цикла	Объем учебного плана (час)	Сроки проведения	Стоимость обучения на договорной основе (руб.)			
Программы профессионально	Программы профессиональной переподготовки с выдачей диплома и сертификата специалиста					
Кардиология	504	04.09-12.12.18	50000			
Функциональная диагностика	504	04.09-12.12.18	65000			
Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения и сертификата специалиста						
Кардиология	168	26.03–27.04.18 01.10–02.11.18	20000			
Функциональная диагностика	144	06.11-02.12.18	23000			
Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения (без выдачи сертификата специалиста)						
Клиническая эхокардиография	100	02.04-20.04.18	30000			
Чреспищеводная эхокардиография	30	17.09-21.09.18	25000			
Стресс-эхокардиография в клинической практике	30	17.12-21.12.18	25000			
Цветовое дуплексное сканирование сосудов (І ступень)	108	14.05–02.06.18 01.10–20.10.18 04.12–22.12.18	37000			
Цветовое дуплексное сканирование сосудов (II ступень)	36	09.04–14.04.18 10.09–15.09.18	17000			
Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний	30	02.04–06.04.18 15.10–19.10.18	10000			
Антитромботическая терапия в клинической практике	18	16.04–18.04.18	10000			

Документы для зачисления на обучение – www.cgma.su

Запись на обучение: учебный отдел ЦГМа – тел. (+7) 499-149-58-30, кафедра – тел. (+7) 495-530-05-17,

зав. учебной частью кафедры: Минушкина Лариса Олеговна – тел. (+7) 903-673-89-76

e-mail: 414-05-17@mail.ru, minushkina@mail.ru