

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



**СНПФВ ЛЖ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ
КЛИНИЧЕСКАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ
ВЫДЕЛЕНИЯ ЕЕ В ОТДЕЛЬНУЮ
ПОДГРУППУ?**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ:
ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

**ИЗМЕНЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК
И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ХСН, ПОСТУПИВШИХ
В КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
СТАЦИОНАР В 2002 И 2016 ГОДАХ**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
СЕРИЙНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ
БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ
ПОСЛЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ
СН: SST2 И NT-PROBNP**

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ХСН У ПАЦИЕНТОВ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА. МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ**

KARDIOLOGIJA

S12'2018

Том 58

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



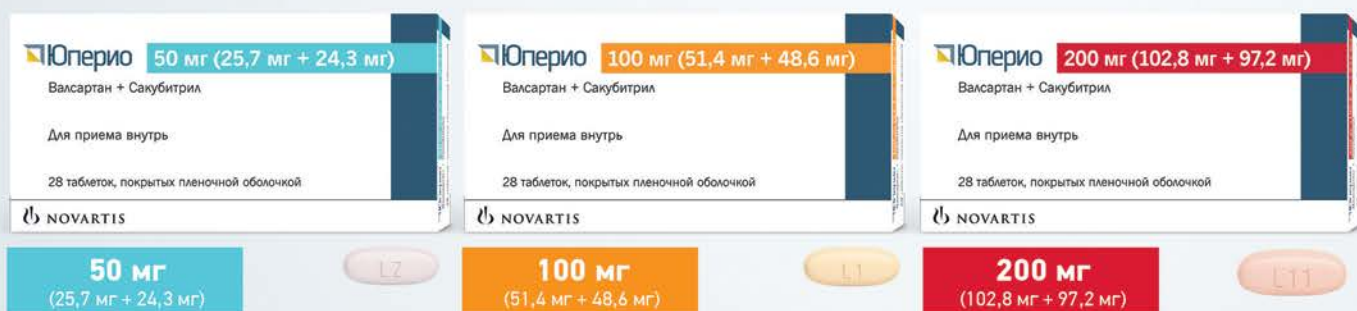
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО

Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин цитроз и холестаза. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостеронизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Посторонно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гипотензия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотальмодостеронизм, гипотальмодостеронизм, гипотальмодостеронизм, гипотальмодостеронизм, гипотальмодостеронизм. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сildenдафилем, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, вольчанг антиагонистами минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, римфазином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРИ – ангиотензиновых рецепторов и неперилизин ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с энalapрилом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

S12'2018

Том 58

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Руда М. Я. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	Samuel Lévy (Франция)
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)	

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 12.12.2018. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

S12'2018

vol. 58

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г.
Сердечная недостаточность с промежуточной
фракцией выброса левого желудочка:
существует ли клиническая необходимость
выделения ее в отдельную подгруппу?

Чистякова М. В., Гончарова Е. В.
Ранняя диагностика кардиотоксических
осложнений химиотерапии: возможности
лучевых методов исследования

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Кузьмичкина М. А.,
Рябов В. В., Мареев Ю. В., Мареев В. Ю.
Изменения характеристик и лечения больных
с хронической сердечной недостаточностью,
поступивших в кардиологический
стационар в 2002 и 2016 годах

Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксинова М. Д.,
Протасов В. Н., Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В.,
Масенко В. П., Терещенко С. Н.
Клиническое значение серийного определения
активности современных биомаркеров
у больных после декомпенсации сердечной
недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP
при длительном наблюдении

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Рабочая группа по подготовке текста:
Орлова Я. А. (со-председатель),
Ткачёва О. Н. (со-председатель), Арутюнов Г. П.,
Котовская Ю. В., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю.,
Мареев Ю. В., Рунихина Н. К., Скворцов А. А.,
Стражеско И. Д., Фролова Е. В.
Особенности диагностики и лечения хронической
сердечной недостаточности у пациентов пожилого
и старческого возраста. Мнение экспертов Общества
специалистов по сердечной недостаточности,
Российской ассоциации геронтологов и гериатров
и Евразийской ассоциации терапевтов

Contents

REVIEWS

4 Ageev F. T., Ovchinnikov A. G.
Heart failure with mid-range
ejection fraction: are there clinical
reasons in introduction of this new
group as a distinct entity?

11 Chistyakova M. V., Goncharova E. V.
Early diagnosis of cardiotoxic complications
of chemotherapy: the possibility
of radiation research methods

ORIGINAL ARTICLES

18 Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Kuzmichkina M. A.,
Ryabov V. V., Mareev Yu. V., Mareev V. Yu.
Characteristics and treatment
of patients with heart failure
admitted to a cardiology department
in 2002 and 2016

27 Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D.,
Protasov V. N., Protasova D. E., Kuznetsova T. V.,
Masenko V. P., Tereshchenko S. N.
Clinical significance of serial
biomarkers activity determination
after acute heart failure decompensation:
sST2 NT-proBNP role during
long-term follow-up

OPINION OF EXPERTS

42 Workgroup for text preparation:
Orlova Ia. A. (Co-Chairman),
Tkacheva O. N. (Co-Chairman), Arutyunov G. P.,
Kotovskaya Yu. V., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu.,
Mareev Yu. V., Runihina N. K., Skvortsov A. A.,
Strazhesko I. D., Frolova E. V.
Features of diagnostics
and treatment of chronic heart failure
in elderly and senile patients. Expert opinion
of the Society of Experts in Heart Failure,
Russian Association of Gerontologists,
and Euroasian Association of Therapists

Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ КЛИНИЧЕСКАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ ЕЕ В ОТДЕЛЬНУЮ ПОДГРУППУ?

Ключевые слова: сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНпФВ, классификация сердечной недостаточности, клинический фенотип сердечной недостаточности

Ссылка для цитирования: Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г.

Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? Кардиология. 2018;58(S12):4–10

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается вопрос клинической целесообразности выделения в отдельную классификационную подгруппу больных с СН и промежуточной ФВ 40–49%. Анализ результатов исследований 2017–2018 гг., посвященных проблеме больных с промежуточной ФВ ЛЖ, показал, что эта подгруппа крайне гетерогенна, по ряду клинико-демографических показателей занимает промежуточное место между больными СН с низкой (<40%) и с сохранной (>50%) ФВ ЛЖ. Однако реакция на терапию β-АБ и ингибиторами РААС у больных с промежуточной ФВ ЛЖ положительна и близка к той, которую демонстрируют больные с низкой ФВ ЛЖ. Это принципиально отличает больных с промежуточной ФВ от больных СН и с сохранной ФВ ЛЖ, у которых положительного эффекта такой терапии, как правило, не наблюдается. Одной из главных причин такого отличия является различие этиологических причин, а значит, и патогенеза развития СН: у больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ это в основном ИБС (т. н. «ишемический» фенотип), у больных с сохранной ФВ ЛЖ – несердечные причины («неишемический» фенотип). Поскольку у больных с промежуточной ФВ ЛЖ «неишемический» фенотип встречается также достаточно часто, то при создании новой классификации СН, помимо ФВ ЛЖ, следует обязательно указывать клинический фенотип заболевания, что особенно важно для больных с промежуточной ФВ ЛЖ 40–49%. Изучению вариантов клинических фенотипов больных СН должны быть посвящены последующие исследования.

Ageev F. T., Ovchinnikov A. G.

FSBO National Medical research center of cardiology

of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION: ARE THERE CLINICAL REASONS IN INTRODUCTION OF THIS NEW GROUP AS A DISTINCT ENTITY?

Keywords: heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF), HFiEF, heart failure classification, clinical phenotype of heart failure

For citation: Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Heart failure with mid-range ejection fraction:

are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? Kardiologiia. 2018;58(S12):4–10

SUMMARY

The article discusses the clinical expedience of isolating into a separate classification subgroup of patients with heart failure and a mid-range ejection fraction (EF) of 40–49%. Analysis of studies 2017–2018 focusing on the issue of patients with mid-range LV EF showed that this subgroup is highly heterogenous and by some clinical and demographic parameters takes an intermediate position between heart failure (HF) patients with reduced (<40%) and preserved (>50%) LV EF. However, patients with mid-range LV EF positively respond to beta-blocker and RAAS inhibitor therapy, and their response is close to that of patients with reduced LV EF. This is a principal difference between patients with mid-range and preserved LV EF who generally do not display any beneficial effect of such therapy. One of the major causes for such difference is a dissimilarity of HF etiology and, hence, pathogenesis in patients with reduced and mid-range LV EF: primarily IHD (so-called “ischemic” phenotype) in patients with reduced and mid-range LV EF and non-cardiac causes (“non-ischemic” phenotype) in patients with preserved LV EF. Since the nonischemic phenotype is also rather common among patients with mid-range LV EF a new HF classification should definitely indicate, in addition to LV EF, the clinical phenotype of disease, which is particularly important for patients with mid-range LV EF of 40–49%. Further studies should focus on variants of HF clinical phenotypes.

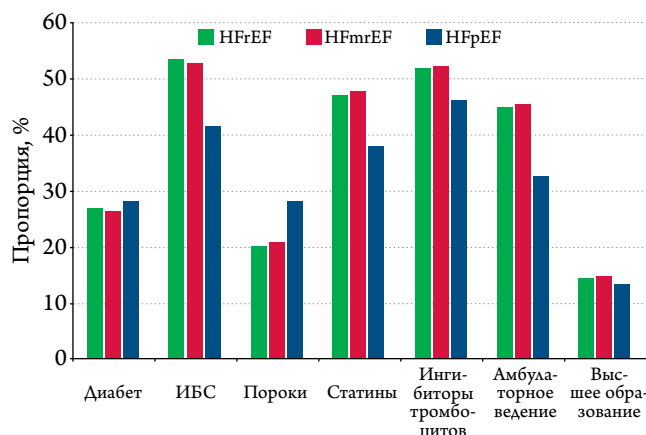
В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН 2016 г. впервые было предложено выделить больных с СН и ФВ от 40 до 49% (промежуточная ФВ) в отдельную классификационную группу [1]. Необходимость такого выделения объяснялась стремлением «... стимулировать научные исследования базовых характеристик, патофизиологии и лечения этой категории больных СН» [1].

Действительно, подавляющее большинство выполненных до этого времени рандомизированных клинических исследований (РКИ), как правило, проводились у больных с ФВ ЛЖ <40% (или реже <45%) и мало затрагивали больных с ФВ 40–49%. Единичные работы включали больных с ФВ >45%. Очевидно, что категория больных СН и ФВ 40–49% была плохо исследована как в плане патогенетических механизмов развития, так и эффективности терапии, чисто эмпирически занимая промежуточное положение между больными с очевидно низкой (<40%) и очевидно сохранной (>50%) ФВ ЛЖ.

Тем не менее, как мы уже писали ранее, такие исследования крайне необходимы, поскольку число больных с СН и промежуточной ФВ достаточно велико (15–20% всей популяции больных СН), а механизмы развития СН у них и подходы к терапии не изучены вовсе [2].

Именно по этой причине в последующий период 2017–2018 гг. в Европе и США было целенаправленно проведено несколько специальных обсервационных исследований и регистров, а также субанализов выполненных ранее РКИ, результаты которых позволили несколько прояснить ситуацию с этиологическими приоритетами и эффективностью лечения больных СН и с промежуточной ФВ [3–16].

Рис. 1. Некоторые базовые характеристики пациентов с СН и низкой (HFrEF), промежуточной (HFmrEF) или сохранной ФВ ЛЖ (HFpEF), по данным Шведского регистра

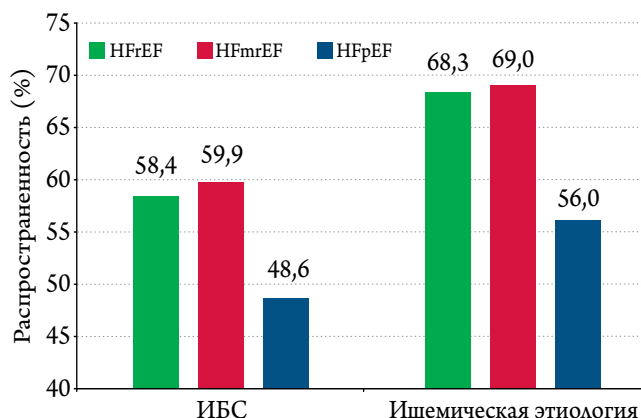


Встречаемость ИБС у больных со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ практически одинакова – 54 и 53%, соответственно, у больных с сохранной ФВ ЛЖ – 42%

Клинический фенотип

Шведский регистр стал одним из самых больших клинико-демографических исследований больных СН и разной ФВ ЛЖ [3]. Из 42061 больного 56% имели низкую ФВ <40%, 21% – промежуточную ФВ 40–49% и 23% – сохранную ФВ ≥50%. Сравнение больных в этих трех подгруппах показало, что пациенты с СН и ФВ 40–49% по большинству клинико-демографических показателей (и еще по 15 показателям), расположились как бы посередине – между больными с низкой и сохранной ФВ ЛЖ. Ключевым фактором, отличающим подгруппы, оказалась этиология заболевания. У больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ самой частой причиной декомпенсации была ИБС (у 53 и 54% больных соответственно), в то время как у больных с сохранной ФВ ИБС встречалась значительно реже – всего у 42% больных (рис. 1). Аналогичное одинаковое преобладание ИБС среди причин развития СН у больных с низкой и с промежуточной ФВ ЛЖ было отмечено в субанализе исследования CHARM [4], а также в ряде других исследований [5]. Так, в большом обсервационном исследовании GWTG-HF, в которое было включено более 99 тысяч больных СН, госпитализированных в 305 стационаров в США, более половины больных из подгрупп как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ имели в анамнезе коронарную болезнь сердца или ишемию миокарда [6, 7] (рис. 2). Такое преобладание и одинаковая частота встречаемости ИБС как этиологической причины СН у больных с низкой и с промежуточной ФВ ЛЖ позволяет считать, что эти больные имеют один и тот же приоритетный механизм развития СН, но находятся на разных стадиях ишемического повреждения сердечной мышцы и сниже-

Рис. 2. Распространенность ишемического фенотипа среди этиологических причин СН с низкой (HFrEF), промежуточной (HFmrEF) и сохранной (HFpEF) ФВ ЛЖ



Дано по Lam, Teng. JACC-HF 2016 [7].

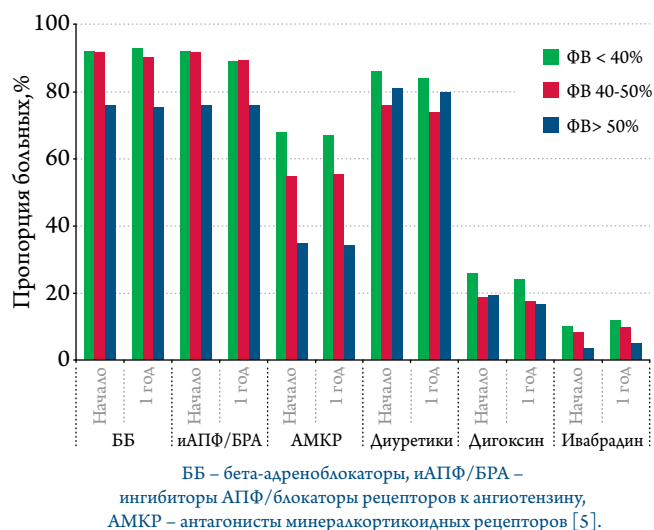
ния сократительной способности, что проявляется разной степенью снижения ФВ ЛЖ.

Значительное присутствие ИБС среди этиологических причин СН не исключает у таких больных (особенно с промежуточной ФВ) сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии (АГ) с гипертрофией ЛЖ, СД, хронической обструктивной болезни легких, ожирения и др.), которые также способны вносить свой «вклад» в развитие СН. Более того, как показали наши собственные исследования, именно сопутствующие заболевания (АГ с гипертрофией ЛЖ в первую очередь) чаще всего (в 72% случаев) приводят к развитию СН с сохранной ФВ и гораздо реже к развитию ишемического фенотипа СН (всего в 8% случаев) [17]. Тем не менее у больных с СН и промежуточной ФВ (как и у больных с низкой ФВ) дальнейшее прогрессирование СН, вероятность госпитализации и смерти, а также реакцию на терапию прежде всего предопределяет именно преобладающий фенотип ИБС.

Реакция на терапию

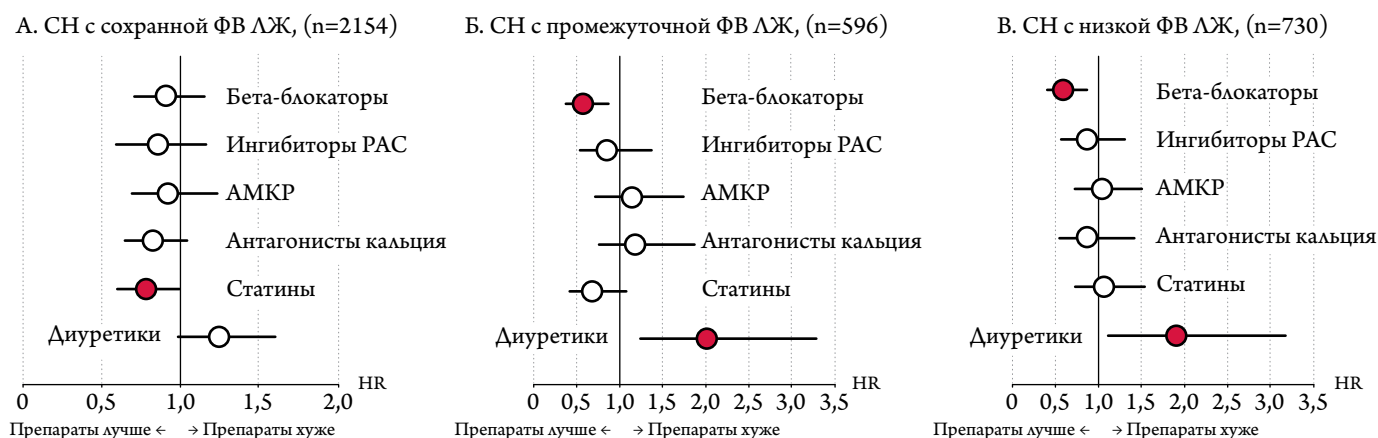
В ходе последнего большого Европейского регистра ESC-HF-LT Registry, в котором изучалась эпидемиология и клинические исходы 9134 больных СН с разной ФВ ЛЖ, было показано, что больные с промежуточной ФВ лечатся фактически так же, как и больные с низкой ФВ ЛЖ, и получают «обязательные» в таких случаях β -АБ и иАПФ/сартаны более чем в 90% случаев [5] (рис. 3). В отличие от этих больных, назначение тех же препаратов больным СН и с сохранной ФВ происходит менее чем в 75% случаев. Это соотношение сохраняется и год спустя. Одним из объяснений разницы в частоте назначения препаратов, в частности, иАПФ/сартанов и особенно β -АБ, авторы считают преобладание фенотипа ИБС в подгруппах больных СН как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ, который требует обязательного

Рис. 3. Препараты, прописанные 9 134 больным в начале и спустя 1 год наблюдения в группах с разной ФВ ЛЖ



применения этих классов препаратов. Преобладающий фенотип ИБС у таких больных, в свою очередь, является одним из объяснений разной эффективности лечения больных СН. Так, в регистре CHART-2 [8] эффективность влияния препаратов у больных СН была различной в подгруппах с разной исходной величиной ФВ ЛЖ: β -АБ достоверно и примерно в равной степени улучшали прогноз лишь у больных с промежуточной и низкой ФВ и не влияли на выживаемость у больных с сохранной ФВ ЛЖ (рис. 4). То есть факт связи эффективности терапии β -АБ с исходной величиной ФВ, казалось бы, очевиден. Однако если принять во внимание то обстоятельство, что самой частой причиной развития СН у больных с низкой и промежуточной ФВ была ИБС, то самостоятельная предопределяющая роль исходной ФВ становится уже не столь очевидной. Таким образом, одинаковая положительная реакция на терапию β -АБ пациентов с СН, протекающей с низкой/промежуточной ФВ ЛЖ (которые

Рис. 4. Прогностическое влияние препаратов у больных СН в зависимости от ФВ ЛЖ



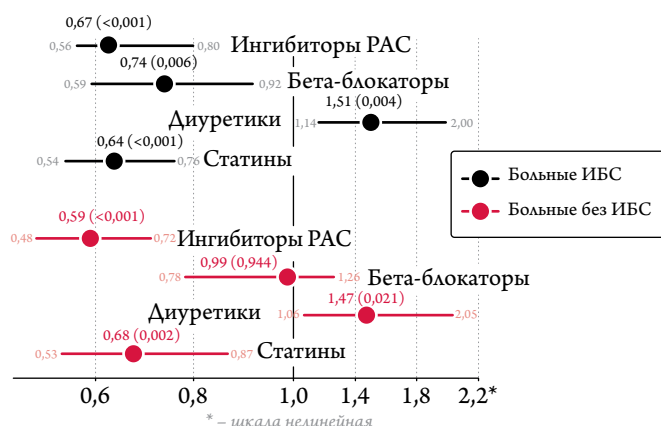
Красным цветом обозначены препараты с достоверным влиянием

чаще имеют ишемический фенотип СН), и, напротив, отсутствие положительной реакции у больных с сохранной ФВ (которые чаще имеют неишемический фенотип СН) свидетельствует о том, что не только величина ФВ, но и этиология СН определяет картину заболевания, реакцию на лечение и прогноз.

Особо отчетливо это было подтверждено в ходе субанализа упомянутого выше Шведского регистра [3]. Так, эффективность влияния терапии β -АБ на годовичную смертность в подгруппе больных с промежуточной ФВ прямо зависела от наличия у них ишемического фенотипа: у больных с ИБС в анамнезе смертность снижалась, у больных без ИБС в анамнезе – практически не менялась (рис. 5).

Еще одним важным подтверждением ведущей роли ишемического фенотипа по влиянию на прогноз больных СН стал субанализ исследования CHARM [4], который показал, что терапия не только β -АБ, но и другими рекомендованными для СН препаратами, в данном слу-

Рис. 5. Различная взаимосвязь между применением соответствующего препарата и 1-летней смертностью в подгруппе больных с промежуточной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия ишемической или неишемической этиологии СН



чае – кандесартаном, способна снижать риск развития первичной точки. Однако эта закономерность касается только больных с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ, большая часть которых была представлена больными ИБС (рис. 6).

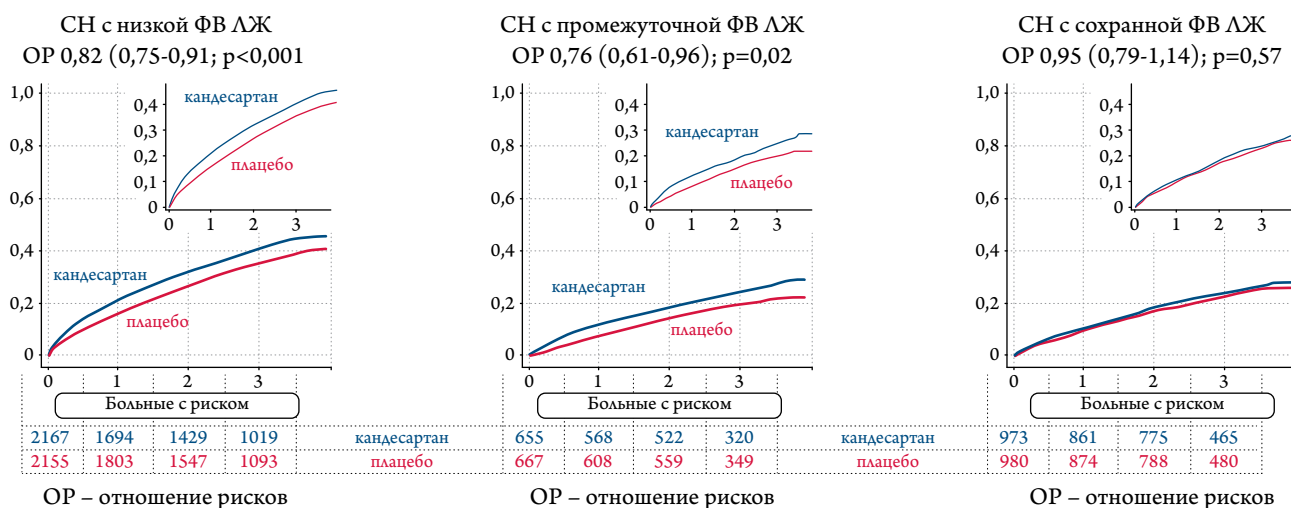
Таким образом, идентичность положительной реакции на терапию больных СН с промежуточной и с низкой ФВ ЛЖ свидетельствует в пользу той теории, что большинство из них представляют одну и ту же классификационную подгруппу, объединяющим началом которой является преобладание ишемической этиологии (фенотипа) декомпенсации.

Аналогичное заключение было сделано по результатам крупного обсервационного исследования TIME-CHF [9], с участием 622 пациентов с СН и разной ФВ, в том числе 108 (17%) из которых соответствовали критериям СН с промежуточной ФВ ЛЖ. На протяжении почти 5 лет проводилась оценка выживаемости больных в группах терапии, проводимой «под контролем симптомов» и терапии «под контролем NT-proBNP».

В результате было показано, что выживаемость больных лучше в группе терапии «под контролем NT-proBNP», однако преимущество этой стратегии проявило себя только у больных с низкой или промежуточной ФВ ЛЖ. Почему? По мнению авторов, потому, что «СН с промежуточной ФВ является той же категорией, что и СН с низкой ФВ из-за высокого преобладания у них коронарной болезни сердца и связанной с этим одинаковой эффективностью терапии (по критерию NTproBNP) по сравнению с СН и сохранной ФВ».

Исходя из вышеизложенных фактов можно предположить, что выделение больных с СН и ФВ ЛЖ 40–49% в отдельную «подгруппу больных с промежуточной ФВ» теряет всякий клинический смысл, поскольку преобладающая ишемическая этиология СН и реак-

Рис. 6. Эффект кандесартана на первичную точку в зависимости от ФВ ЛЖ



ция на терапию этих больных мало отличается от того, что наблюдается у больных СН с ФВ ЛЖ <40%. Поэтому если в качестве классифицирующего критерия выбирать одну только величину ФВ ЛЖ, то единственным «водоразделом» следует признать уровень ФВ ЛЖ = 50%, выше которого (сохранная ФВ ЛЖ) или ниже которого (сниженная ФВ ЛЖ) больные СН диаметрально отличаются по принципиальным клинико-демографическим показателям, включая этиологию, реакцию на терапию и прогноз.

Анализ работ по изучению больных СН и промежуточный ФВ оказался очень полезен, поскольку показал, что классификация больных, основанная исключительно на величине ФВ, без учета характера основного заболевания («сердечного» или «несердечного»), может привести к ошибочному выбору патофизиологически необоснованного лечения.

Показательным в этом отношении стало исследование Ashish Rastogi [10], в котором авторы ретроспективно оценили результаты терапии 168 больных СН с промежуточной ФВ ЛЖ с учетом того, какая ФВ ЛЖ у них была до включения в исследование. По результатам терапии эти 168 больных были разделены на 3 группы: 1-я – те, у кого ФВ до включения была <40%, а стала > 40% (улучшение – 73% больных); 2-я – те, у кого ФВ как была 40–50%, так и осталась (без динамики – 10%); 3-я – те, чья ФВ ЛЖ была исходно >50%, а стала < 50% (ухудшение – 17%). Анализ этиологических причин показал, что большинство пациентов с улучшением ФВ ЛЖ были с ИБС, а с ухудшением – с гипертонией и диастолической дисфункцией. Следует учесть, что все три группы лечились одинаково (блокаторы РААС, β -АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), но у большинства больных (с исходной сниженной ФВ ЛЖ, где преобладала ИБС) эта терапия оказалась патогенетически верной и привела к улучшению ФВ ЛЖ, а ухудшение ФВ ЛЖ наблюдалось в основном у больных с гипертонией и диастолической дисфункцией, природа которой диктует необходимость иного патогенетического подхода к терапии, чем терапия больных СН на фоне ИБС.

Еще одним важным результатом этого исследования стало доказательство того, что ключевую роль в положительном прогнозе больных СН играет не столько исходная ФВ ЛЖ, сколько ее положительная динамика на фоне лечения. Выводы авторов были очевидны: больные с промежуточной ФВ ЛЖ очень гетерогенны, их объединение в одну подгруппу лишь по одному признаку исходной ФВ ЛЖ 40–49% неизбежно будет вводить в заблуждение, «что требует новой систематизации (таксономии) в классификации больных СН». Этому же мнению придерживаются и другие авторы [11].

Роль и место ФВ ЛЖ

Значит ли это, что нужно вовсе отказаться от использования ФВ ЛЖ при классификации больных СН, стратификации риска и т.д., как это предлагают некоторые эксперты [12]? Этой точки зрения придерживаются далеко не все. Так, по мнению Josep Lurón, «лучшее – враг хорошего». ФВ ЛЖ при всех ее недостатках как самостоятельного классифицирующего фактора имеет важные для практики положительные качества: простота, доступность, «привычность» для терапевтов и т.д., от чего не следует отказываться [13]. Однако в современных условиях этого недостаточно, поскольку с физиологической точки зрения ФВ ЛЖ отражает лишь один из механизмов развития СН, более связанный с ишемическим повреждением сердечной мышцы и развитием систолической дисфункции с формированием соответствующего ишемического фенотипа. В то же время современная палитра больных СН гораздо разнообразнее и у большинства из них в основе патогенеза заболевания могут лежать иные механизмы, не связанные с коронарной болезнью сердца и систолической дисфункцией. Наиболее частой причиной развития СН в наши дни становятся экстракардиальные заболевания, такие как АГ с гипертрофией ЛЖ, ожирение, СД, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и ряд других, при которых нарушение насосной функции вызвано не систолическими, а диастолическими расстройствами, обусловленными разными причинами, в том числе микрососудистым воспалением с развитием эндотелиальных расстройств коронарного циркуляторного русла, избыточным диффузным фиброобразованием в толще сердечной мышцы с неизбежным повышением ее жесткости и ухудшением податливости, а также рядом других механизмов, сопровождающих внесердечные заболевания.

Основная часть этих больных имеет ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и классифицируется как больные СН с сохранной ФВ ЛЖ. Определенная доля таких больных может иметь и незначительно сниженную ФВ ЛЖ 40–49%, что делает их частью подгруппы больных с СН и промежуточной ФВ ЛЖ. Таким образом, подгруппа больных СН с промежуточной ФВ ЛЖ представляет из себя «сборную солянку» из больных с разными клиническими фенотипами («ишемическим» и «неишемическими», в том числе «несердечными»), что обуславливает ее гетерогенность в плане клинической картины. Однако в отношении реакции больных на «классическую» терапию СН и их прогноз исход будет определяться преобладающим клиническим фенотипом. В этом контексте объединение больных с промежуточной ФВ ЛЖ в одну классификационную подгруппу без учета клинического фенотипа может привести к ошибке при выборе терапии со всеми вытекающими отсюда последствиями. Специальный анализ се-

Рис. 7. Принципиальная схема классификации СН с учетом величины ФВ ЛЖ и клинического фенотипа

ФВ ЛЖ (%)	Сниженная (<50%)		Сохранная (≥50%)
	Значительно (<40%)	Умеренно (40–49%)	
	«СЕРДЕЧНЫЙ»		
Клинический фенотип	«Ишемический» – ХИБС – ПИКС Неишемический – Дилатационный – Токсический/ радиационный – Воспалительный – Перегрузочный – Рестриктивный – Другой		«НЕСЕРДЕЧНЫЙ» «Метаболический» – Ожирение – СД «Гипертонический с ГЛЖ» «ХОБЛ» «ХБП» «Анемический» Другой

«Сердечный» фенотип чаще имеет место у больных со значительно сниженной ФВ ЛЖ и у большей части больных с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, а также может быть при некоторых заболеваниях у больных с сохранной ФВ ЛЖ (например, при амилоидозе). Наоборот, «несердечный» фенотип в основном представлен у больных с сохранной ФВ ЛЖ, хотя у части таких больных может сопровождаться умеренным снижением ФВ ЛЖ.

роамериканской части исследования CHARM [14] показал, что относительный вклад сердечных и несердечных причин заболевания (иными словами, «ишемического» и «неишемического» фенотипа СН) в сердечно-сосудистые осложнения и смерть различался в зависимости от исходной величины ФВ ЛЖ. Эта находка объясняет, почему основные классы препаратов, применяемых в лечении СН (блокаторы РААС, β-АБ), эффективны у больных СН с низкой ФВ, у которых преобладает «ишемический» фенотип и «не работают» у больных СН с сохранной ФВ ЛЖ, у которых преобладает «неишемический» фенотип СН.

В комментариях к этому исследованию Lars H. Lund [15] предлагает не отказываться от определения ФВ ЛЖ с выделением подгрупп с низкой и с сохранной ФВ ЛЖ, а в случае ее промежуточной величины в обязательном порядке учитывать (указывать) клинический фенотип СН с проведением соответствующей терапии. Такой подход к классификации больных СН представляется наиболее взвешенным и практически целесообразным. Аналогичного мнения придерживается другой эксперт – Donato Mele [16], полагая, что одна лишь ФВ ЛЖ не может адекватно классифицировать все варианты СН и для более точной квалификации больных с СН ФВ ЛЖ следует интегрировать в новый комплексный подход, включающий определение сердечного выброса, давления заполнения ЛЖ и этиологию СН. Причем этиологию СН автор рассматривает в качестве ключевой детерминанты прогноза.

Подводя итоги, следует отметить, что целенаправленные исследования больных СН с промежуточной

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
 АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
 г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

ФВ, выполненные в 2017–2018 гг. были очень полезны для понимания механизмов развития разных форм (клинических фенотипов) СН и определения места ФВ ЛЖ в стратификации риска и классификации больных СН.

С учетом этого опыта будущая классификация СН должна принципиально выделять больных с сохранной ($\geq 50\%$) и со сниженной ($< 50\%$) ФВ ЛЖ, причем сниженную ФВ ЛЖ подразделять на умеренно сниженную (40–49%) и значительно сниженную, или низкую ($< 40\%$). Кроме того, в классификации больных СН в обязательном порядке должно быть предусмотрено указание на ведущий клинический фенотип (например, «ишеми-

ческий» или «неишемический»), расшифровка (уточнение) которого требует дальнейших исследований. Принципиальная схема такой классификации представлена на рисунке 7. Однако уже сегодня очевидно, что даже такое грубое определение клинического фенотипа может стать принципиально важным, особенно для больных с так называемой «промежуточной», а правильное сказать – с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 40–49%.

Конфликт интересов: Овчинников А.Г. – гонорары за лекторскую деятельность от фармацевтических фирм KRKA, Берлин Хеми, TEVA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
2. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Дреева З. В. Что нового в современной классификации сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):67–71. [Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Dreeva Z. V. What is new in the modern classification of heart failure? Heart failure with mid-range ejection fraction. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):67–71.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2337
3. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1624–34. DOI: 10.1002/ehf.945
4. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum: Candesartan across the ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
5. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1574–85. DOI: 10.1002/ehf.813
6. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):464–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017
7. Lam CSP, Teng T-HK. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction *. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(6):473–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.025
8. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1258–69. DOI: 10.1002/ehf.807
9. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF): Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1586–96. DOI: 10.1002/ehf.798
10. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1597–605. DOI: 10.1002/ehf.879
11. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1569–73. DOI: 10.1002/ehf.1058
12. Lund LH, Vedin O, Savarese G. Is ejection fraction in heart failure a limitation or an opportunity?: Viewpoint. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):431–2. DOI: 10.1002/ehf.1106
13. Lupón J, Bayés-Genís A. Left ventricular ejection fraction in heart failure: a clinician's perspective about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management: Editorial. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):433–5. DOI: 10.1002/ehf.1116
14. Wolsk E, Claggett B, Køber L, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, et al. Contribution of cardiac and extra-cardiac disease burden to risk of cardiovascular outcomes varies by ejection fraction in heart failure: Co-morbidity and cardiovascular outcomes in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):504–10. DOI: 10.1002/ehf.1073
15. Lund LH. Complex relationships between co-morbidity, outcomes, and treatment effect in heart failure: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):511–3. DOI: 10.1002/ehf.1107
16. Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage?: Editorial. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):427–30. DOI: 10.1002/ehf.1071
17. Овчинников А. Г., Ожерельева М. В., Масенко В. П., Агеев Ф. Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(3):185–96. [Ovchinnikov A. G., Ozhereljeva M. V., Masenko V. P., Ageev F. T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. *Russian Heart Journal*. 2017;16(3):185–96.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2347

Материал поступил в редакцию 02/08/2018

Чистякова М. В., Гончарова Е. В.

ФГБОУ ВО «ЧГМА» МЗ РФ, 672090, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, д. 39а

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: химиотерапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, кардиомиопатия, дисфункция миокарда, аритмия, фракция выброса

Ссылка для цитирования: Чистякова М. В., Гончарова Е. В. Ранняя диагностика кардиотоксических осложнений химиотерапии: возможности лучевых методов исследования. Кардиология. 2018;58(S12):11–17

РЕЗЮМЕ

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире. Современное лечение онкологических больных повышает показатели выживаемости благодаря сильным химиотерапевтическим препаратам, применение которых сопровождается токсическим воздействием на кардиомиоциты. Основными проявлениями кардиотоксичности являются: дисфункция левого желудочка, ишемия миокарда, тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность. В результате риск сердечно-сосудистой смертности может стать выше, чем риск смерти от опухолевого процесса. Поэтому важной задачей онкологов и кардиологов является ранняя диагностика кардиотоксических осложнений, чтобы своевременно начать лечение и снизить смертность от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных.

Chistyakova M. V., Goncharova E. V.

Chita State Medical Academy, Gorkogo 39a, Chita 672090, Transbaikalia Region

EARLY DIAGNOSIS OF CARDIOTOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY: THE POSSIBILITY OF RADIATION RESEARCH METHODS

Keywords: chemotherapy, cardiotoxicity, cardioangiology, cardiomyopathy, myocardial dysfunction, arrhythmia, ejection fraction

For citation: Chistyakova M. V., Goncharova E. V. Early diagnosis of cardiotoxic complications of chemotherapy: the possibility of radiation research methods. Kardiologiya. 2018;58(S12):11–17

SUMMARY

Oncological diseases are the main causes of death in the world. Modern treatment of cancer patients contributes to an increase in survival rate due to strong chemotherapeutic drugs, the use of which is accompanied by toxic effects on cardiomyocytes. The main manifestations of cardiotoxicity are left ventricular dysfunction, myocardial ischemia, thromboembolic complications, chronic heart failure. As a result, the risk of cardiovascular mortality may be higher than the risk of death from the tumor process. An important task of oncologists and cardiologists is the early diagnosis of cardiotoxic complications in order to start treatment in time and reduce mortality from cardiovascular pathology in cancer patients.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире, уступая первенство лишь ССЗ [1]. Современная стратегия лечения онкологических больных способствует повышению показателей выживаемости благодаря сильным химиотерапевтическим препаратам, применение которых сопровождается токсическим воздействием на кардиомиоциты [1–5].

По характеру повреждающего действия выделяют два типа кардиотоксичности: необратимую дисфункцию миокарда (антрациклины) и обратимую (трастузумаб – таргетный препарат для лечения рака груди) [3]. Поражение сердца может возникать также при назначении таких цитостатических препаратов, как флуороу-

рацил, капецитабин, митоксантрон, цисплатин, таксаны [6–9]. В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит лизис миофибрилл, повреждение миоцитов [6, 7, 9], митохондрий [9, 10], разрушение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов [11, 12]. Известно также, что антрациклины обладают непрямым повреждающим действием за счет образования свободных радикалов [13, 14]. Важную роль в развитии кардиомиопатии, обусловленной лечением антрациклинами, некоторые исследователи отводят АП [15]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика либо проявляются через месяцы и годы после лечения [16]. Дети, излечив-

шиеся от рака, получавшие антрациклины и/или метастазальную лучевую терапию, в последующей жизни имеют 15-кратное повышение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [17]. Основными проявлениями кардиотоксичности являются дисфункция ЛЖ, ишемия и ИМ, артериальная гипертензия, повышение числа сердечных сокращений, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT, тромбоэмболические осложнения, ХСН [4, 5, 18]. К дополнительным ФР относят режим химиотерапии, возраст, ожирение, гиподинамию, наличие ССЗ [6]. В результате риск сердечно-сосудистой смертности может стать выше, чем риск смерти от опухолевого процесса. Поэтому важной задачей врачей онкологов и кардиологов является ранняя диагностика кардиотоксических осложнений, чтобы своевременно начать лечение и снизить смертность от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных.

В литературе показано, что повышение уровня высокочувствительного тропонина (TnI) на фоне химиотерапии является не только наиболее ранним маркером кардиотоксического эффекта, но и предиктором дальнейшего развития дисфункции миокарда ЛЖ и СН. По данным исследования D. Cardinale и соавт., прирост TnI отмечается у 32% больных на фоне терапии антрациклинами [11, 19]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания приема препарата. Появились данные и о возможности использования высокочувствительного TnI (повышение до 30 пг/мл) для диагностики кардиотоксичности [11].

В настоящее время стало возможным применение современных биомаркеров СН и фиброза миокарда: миелопероксидазы, галектина-3, растворимый рецептор подавления туморогенности 2 (sST-2). Так, в исследовании В. Ку и соавт. у пациенток с раком молочной железы, которые получали лечение антрациклинами, таксанами и трастузумабом, было установлено увеличение уровня TnI и миелопероксидазы через 3 месяца после начала лечения, что свидетельствует о кардиотоксическом повреждении миокарда [20]. Между тем в настоящее время нет четких критериев для продолжения или прекращения химиотерапии или таргетной терапии, основанных на патологических значениях сердечных биомаркеров.

Для диагностики кардиотоксических осложнений у онкологических больных используется электрокардиография, аритмии выявляются у 16–36% пациентов, получающих лечение [21]. Частота серьезных нарушений, таких как пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, блокады сердца составляет примерно 1% наблюдений [17]. Такие препараты как аклитаксел и талидомид могут привести к развитию дисфункции синусового узла, брадиаритмий и блокад

сердца [17]. Нередко регистрируются изменения сегмента ST и зубца T, снижение вольтажа комплекса QRS. Удлинение интервала QT >500 мс и Δ QT (изменения от исходного) >60 мс может сопровождаться развитием жизнеугрожающих аритмий [21]. Так, применение триоксида мышьяка для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы удлиняло интервал QT у 26–93% пациентов, после отмены препарата только в конце 8-й недели интервал QT возвращался к исходному [17].

Существует мнение, что наиболее приемлемым методом ранней диагностики кардиотоксических нарушений является ЭхоКГ [17]. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016 г.) для мониторинга состояния пациентов предлагается использовать ЭхоКГ для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака [17]. Для больных группы низкого риска (нормальная исходная ЭхоКГ, отсутствие клинических ФР) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами (белок, который может влиять на рост раковых клеток) или после 200 мг/м² доксорубицина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Более частое ЭхоКГ исследование может рассматриваться для пациентов с исходно измененной ЭхоКГ (сниженная или на нижней границе нормы ФВ ЛЖ, структурное заболевание сердца), а также с высоким исходным клиническим риском (предшествующая терапия антрациклинами, ИМ в анамнезе, лечение по поводу СН). Пациенты, завершившие химиотерапию высокими дозами антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубицина или эквивалента), или пациенты, у которых развилась кардиотоксичность (например, поражение ЛЖ), требующая кардиопротективной терапии, должны повторять ЭхоКГ через 1 год и через 5 лет после завершения лечения рака.

Для измерения объема ЛЖ и ФВ у таких пациентов рекомендуется двухмерный биплановый метод Симпсона. Кардиальная дисфункция, возникшая вследствие лечения рака, определяется как снижение ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) [22–24]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2–3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ [17]. Снижение ФВ ЛЖ можно дополнительно классифицировать как симптомное, бессимптомное, в ряде случаев обратимое [17]. Хотя точный интервал между исследованиями не установлен, ЭхоКГ следует повторять, чтобы подтвердить восстановление или для выявления обратимой дисфункции ЛЖ. По мнению экспертов, для серийной оценки функции миокарда у больных раком измерения ФВ ЛЖ, морфофункциональных

показателей сердца необходимо выполнять одному и тому же специалисту на том же оборудовании, чтобы свести к минимуму вариабельность результатов между исследователями [25].

С помощью ЭхоКГ можно выявить другие осложнения лечения рака: вовлечение клапанов сердца, перикарда, нарушение диастолической функции ЛЖ, а также признаки легочной гипертензии (ЛГ) [17]. ЛГ – редкое, но серьезное осложнение терапии некоторыми противоопухолевыми средствами, а также при пересадке стволовых клеток костного мозга [17]. Препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы (tyrosine-kinase inhibitors – TKI) иматиниб улучшает гемодинамику у пациентов с развившейся артериальной ЛГ (ЛАГ) [21]. Однако лекарственное средство той же группы TKI, дазатиниб, применяемый в качестве терапии «второй линии» при хроническом миелобластном лейкозе, способен вызывать тяжелую прекапиллярную ЛАГ [25]. Она проявляется через 8–40 месяцев после начала приема дазатиниба с клиническими и гемодинамическими проявлениями, наводящими на мысли о ЛАГ. В отличие от других форм ЛАГ эта форма часто обратима после прекращения приема лекарства или его замены другим TKI, таким как нилотиниб. Не так давно предполагалось, что циклофосфамид и другие алкилирующие препараты способствуют развитию окклюзивного поражения легочных вен, затрагивающего преимущественно малые венулы и представляющего собой наиболее тяжелую форму ЛГ, не имеющую эффективного фармакологического лечения [17]. Если подозревается лекарственно обусловленная ЛАГ, рекомендуется консультация специалистов по ЛГ, чтобы оценить показания к катетеризации правых отделов сердца. Следует провести мультидисциплинарный консилиум онкологов и гематологов, чтобы взвесить аргументы «за» и «против» – продолжать противоопухолевую терапию вместе с лечением ЛГ, остановить лечение или заменить лекарство, «виновное» в развитии осложнения. ЛГ, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены, хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [17].

Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения, между тем нет данных, свидетельствующих о том, что эти проявления могут служить основой для прекращения терапии [17].

Острый перикардит может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, но также циклофосфамида, цитарабина и блеомицина), при этом как раз во время проведения лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардиальными

медиастинальными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями сегмента ST и зубца T и большим выпотом, приводящим к тампонаде сердца, может возникнуть через 2–145 месяцев после проведения лучевой терапии грудной клетки, абсолютная суммарная заболеваемость составляет 2–5%. Запоздалое поражение перикарда может развиваться спустя 6 месяцев – 15 лет после лучевой терапии и включает перикардит и хронический перикардиальный выпот (обычно бессимптомный). В большинстве случаев он разрешается спонтанно, есть сообщения о возникновении хронического и/или констриктивного перикардита после высокоинтенсивной лучевой терапии у 20% пациентов [25].

В некоторых исследованиях показано развитие инфекционного эндокардита, миокардита. Определяется данная патология не более чем у 3% больных, основными возбудителями могут быть бактерии, грибы, а также применение лучевой терапии [26]. Известно, что лучевая терапия в комплексном лечении онкологических больных также сопровождается повреждением эндотелия коронарных артерий, способствует формированию фиброза и кальцификации корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур, что позволяет дифференцировать его от ревматического поражения [17].

В последнее десятилетие получила развитие методика оценки функционального состояния миокарда – speckle-tracking, разновидность ЭхоКГ, позволяющая оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации миокарда [27]. В ряде исследований применялась данная технология для раннего выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии [17]. Показано, что уже через месяц после лечения антрациклинами данным методом можно выявить ухудшение показателей глобальной продольной деформации миокарда (GLS), при этом размеры и ФВ ЛЖ еще не меняются [17]. Сообщалось, что GLS точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [25]. Так, в 2012 г. было проведено исследование, в котором наблюдалась 81 женщина с впервые выявленным раком молочной железы, пациентки получали лечение антрациклинами, а затем таксанами и трастузумабом [28]. Каждые 3 месяца им проводились ЭхоКГ и анализ крови на маркеры кардиотоксичности. При ЭхоКГ оценивались ФВ ЛЖ, пиковая продольная, радиальная и циркулярная деформации ЛЖ и определялись биомаркеры в крови: тропонин I, NTproBNP, рецептор ST2. Установлено, что определение пиковой систолической скорости продольной деформации и тропо-

нина I по завершении лечения антрациклинами предсказывает последующее развитие кардиотоксичности, при этом не было обнаружено связи между ФВ ЛЖ, молекул натрийуретическим гормоном, интерлейкином-ST2 и кардиотоксичностью. В другом исследовании было установлено, что снижение GLS менее -19% после терапии антрациклинами является независимым предиктором развития систолической дисфункции у пациенток, которым был назначен трастузумаб [28]. В недавнем исследовании показано, что относительное процентное снижение GLS $>15\%$ от исходного значения считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [17].

Контрастная ЭхоКГ показана пациентам с плохой визуализацией сердца для более точного определения границы эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна при обследовании пациентов с промежуточной или высокой клинической предсказательной ценностью ИБС, но данные о прогнозе СН у больных раком отсутствуют [21].

Для более точной диагностики используется трехмерная ЭхоКГ (3D ЭхоКГ) [29, 30]. Так, P. Thavendiganathan, как и до него J. Walker, показал, что измерение ФВ ЛЖ на 3D ЭхоКГ более точно по сравнению с обычной ЭхоКГ и может даже сравниваться с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [31, 32]. МРТ можно считать методом ранней диагностики кардиотоксичности, так как она предоставляет информацию, которую S. Vasu и W.G. Hundley разделили на 5 групп [33]: обнаружение анатомических и структурных аномалий, включая поражения клапанов сердца, перикарда, наличие метастазов [33, 34]; выявление поражения на клеточном уровне [35, 36]; контроль за функцией ЛЖ [37, 38]; оценка повреждения сосудов [39, 40]; оценка повреждения сердечной мышцы, перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки [41, 42]. Отсроченное контрастирование гадолинием может быть полезно для выявления рубцевания или фиброза, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функции ЛЖ. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики тканей (например, воспаления и отека) будет зависеть от принятия T1 и T2 картирования и подсчета доли внеклеточного объема. Диффузный антрациклиновый фиброз нельзя оценить обычными методами позднего контрастирования гадолинием [17]. Это исследование обладает высоким пространственным и временным разрешением, не подвергает пациента воздействию ионизирующей радиации и подходит для повторного обследования в динамике. Именно поэтому Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца при-

знают его, как способ выявления дисфункции ЛЖ после химиотерапии [43].

Однако этот метод не может быть рекомендован в рутинной практике из-за высокой стоимости обследования и не подходит для пациентов с имплантированными металлическими устройствами [44].

С помощью позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исследуют способность захвата меченых частиц тканью миокарда, например, метайодбензилгуанедина (МИБГ), меченного ^{123}I , отражающего нейрональную целостность. Его поглощение с последующим высвобождением позволяет оценить адренергическую функцию, при этом отмечено, что чем медленнее происходит высвобождение радиофармпрепарата, тем больше вероятность развития СН [45, 46]. K. L. Gabrielson и соавт. на животных показали связь значительного дозозависимого увеличения поглощения $^{99\text{mTc}}$ -Annexin V миокардом с развитием в дальнейшем дисфункции ЛЖ (данные подтверждались гистопатологическими и иммуногистохимическими методами) [47]. Неоднозначные результаты получены при исследовании меченых химиотерапевтических препаратов. T. M. Behr и соавт. [48] наблюдали пониженное поглощение миокардом меченого ^{111}In трастузумаба у пациентов с СН и аритмиями, а P. J. Perik и соавт. [49] не отметили этого эффекта во время лечения трастузумабом.

Существуют также другие методы исследования сердца с целью выявления кардиотоксичности, например, разработанная еще в 1970 г. радионуклидная равновесная ангиография. В исследовании у пациентов после лечения антрациклинами измеряли ФВ ЛЖ, при этом у 19% пациентов со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня или со снижением ее абсолютной величины менее 50% развилась СН [50, 51]. Есть данные по оценке диастолической функции ЛЖ методом радионуклидной равновесной вентрикулографии; при измерении временных кривых пиковой скорости заполнения выявлена связь с объемом заполнения и диастолической дисфункцией ЛЖ, снижение этих показателей коррелирует с одновременным снижением ФВ ЛЖ [52]. В исследовании A. Cochet и соавт. показано, что сокращение времени достижения пика скорости наполнения у пациентов еще до лечения является независимым предиктором трастузумаб-опосредованной кардиотоксичности [53]. В настоящее время эти методы не распространены, поскольку не позволяют оценить состояние клапанных структур сердца и перикарда, а пациенты при их использовании подвергаются воздействию ионизирующего излучения.

Истинную распространенность хронической кардиотоксичности установить достаточно сложно в силу

разных ее определений, а также вследствие недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований [54]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ХСН составляет 3% у больных, получающих кумулятивную дозу доксорубина 400 мг/м², вероятность ее увеличивается до 7,5% при общей дозе 550 мг/м² и до 18% – при 700 мг/м² [55]. При сочетанной терапии доксорубином и трастузумабом дисфункция миокарда развивается в 27% случаев [22]. У пожилых пациентов (старше 67 лет) частота развития антрациклиновой кардиомиопатии в течение 3 лет после лечения достигает 42% [15]. В долгосрочном проспективном исследовании у 120 больных с распространенным раком молочной железы, у пациенток, получивших высокие кумулятивные дозы эпирубина, (850–1000 мг/м²) риск развития ХСН составил 11% через 1 год после терапии, а через 5 лет – 20% [16]. Основываясь на этих наблюдениях, представляется оправданным проведение регулярного и долговременного наблюдения за пациентами с ФР развития кардиотоксичности и за пожилыми пациентами, которые получали антрациклины.

Таким образом, современные химиотерапевтические препараты, несмотря на значительное улучшение прогноза онкологических больных, обладают выраженным кардиотоксическим эффектом с нарушением систолической и диастолической функции миокарда и развитием ХСН. Поэтому основной задачей врачей является проведение ранней диагностики осложнений, при этом предпочтительно использовать ЭхоКГ с оценкой показателей деформации миокарда (при необходимости контрастную, трехмерную и стресс-ЭхоКГ), радионуклидную диагностику, МРТ и определение высокочувствительных тропонинов в динамике. В процессе лечения и дальнейшего наблюдения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры, не рекомендуется их замена, а точные сроки и периодичность выполнения визуализирующих методик и лабораторных анализов зависят от специфического противоопухолевого лечения, общей накопленной дозы кардиотоксической химиотерапии, схемы и длительности введения и исходного сердечно-сосудистого риска у пациента. Необходимо проводить дальнейшие исследования по изучению влияния химиотерапевтических препаратов на миокард для выработки стратегии ранней диагностики кардиотоксических осложнений и снижения смертности пациентов, перенесших онкологические заболевания.

*В отношении данной работы
конфликт интересов отсутствует.*

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

1. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(3):314–9. [Merabishvili V. M. Epidemiology and survival of breast cancer patients. *Voprosy onkologii*. 2013;59(3):314–9.]
2. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В., Школьник Л. Д., Селезнева М. Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):383–7. [Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Nesvetov V. V., Shkolnik L. D., Selezneva M. G. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):383–7.]. DOI: 10.18087/rhf.2016.6.2327
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2007—2008. Atlanta: American Cancer Society, Inc.:1–36. Av. at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2007-2008.pdf>
4. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2002;7 Suppl 6:4–12. PMID: 12454314
5. Higgins AY, O'Halloran TD, Chang JD. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(6):721–30. DOI: 10.1007/s10741-015-9502-y
6. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.037
7. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006;6(9):1249–69. DOI: 10.1586/14737140.6.9.1249
8. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7685–96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.789
9. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*. 2007;370(9604):2011–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0
10. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2006;55(2):104–12. DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005
11. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В., Школьник Л. Д., Варлан Г. В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Кардиология. 2016;56(12):72–9. [Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Nesterov V. V., Shkolnik L. D., Varlan G. V. Cardiooncology: Current Aspects of Prevention of Anthracycline Toxicity. *Kardiologiya*. 2016;56(12):72–9.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
12. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1997;11(12):931–6. PMID: 9337145
13. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients.
14. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
15. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of Heart Failure or Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2504–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.068
16. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(5):699–709. PMID: 12075737
17. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano R, Galderisi M 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). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
18. Jouven X, Escolano S, Celermajer D, Empana J-P, Bingham A, Hermine O et al. Heart Rate and Risk of Cancer Death in Healthy Men. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e21310. DOI: 10.1371/journal.pone.0021310
19. Cardinale D. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
20. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):809–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
21. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7
22. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
23. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7811–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
25. Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39. [The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the european society of cardiology (ESC). 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):105–39.]
26. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):743–9. PMID: 12932613
27. Алахин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. – М.: Видар-М; 85 с. [Alekhin M. A. Ultrasound methods for assessment of myocardial deformation and their clinical significance. – М.: Vidar-M, 2012. – 85p.]. ISBN 978-5-88429-164-5
28. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction

- of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
29. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(20):1799–808. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
 30. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. 2008;30(1):98–106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn484
 31. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
 32. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T et al. Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison with Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3429–36. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7294
 33. Vasu S, Hundley W. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):66. DOI: 10.1186/1532-429X-15-66
 34. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;45(1):55–75. PMID: 12482572
 35. Thompson RC, Canby RC, Lojeski EW, Ratner AV, Fallon JT, Pohost GM. Adriamycin cardiotoxicity and proton nuclear magnetic resonance relaxation properties. *American Heart Journal*. 1987;113(6):1444–9. PMID: 3591613
 36. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—A pilot study. *American Heart Journal*. 2001;141(6):1007–13. DOI: 10.1067/mhj.2001.115436
 37. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):29–34. PMID: 12088775
 38. Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(12):945–52. DOI: 10.1093/ejehocardiography/er187
 39. Chaosuwanakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):166–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8527
 40. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino R, Kock ND, Sane DC et al. Weekly Doxorubicin Increases Coronary Arteriole Wall and Adventitial Thickness. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e57554. DOI: 10.1371/journal.pone.0057554
 41. Holmes MD. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA*. 2005;293(20):2479. DOI: 10.1001/jama.293.20.2479
 42. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte A-C, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: From underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(6):1253–65. DOI: 10.1002/jmri.23536
 43. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.011
 44. Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7. [Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15(1):50–7.]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
 45. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 1998;5(6):579–90. PMID: 9869480
 46. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 1993;34(8):1283–6. PMID: 8326385
 47. Gabrielson KL, Mok GSP, Nimmagadda S, Bedja D, Pin S, Tsao A et al. Detection of dose response in chronic doxorubicin-mediated cell death with cardiac technetium 99m annexin V single-photon emission computed tomography. *Molecular Imaging*. 2008;7(3):132–8. PMID: 19123983
 48. Behr TM, Behe M, Wormann B. Trastuzumab and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(13):995–6. DOI: 10.1056/NEJM200109273451312
 49. Perik PJ, Lub-De Hooij MN, Gietema JA, van der Graaf WTA, de Korte MA, Jonkman S et al. Indium-111–Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2276–82. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8448
 50. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *The American Journal of Medicine*. 1987;82(6):1109–18. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90212-9
 51. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction non-invasively. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20(3):443–64. DOI: 10.1007/s12350-013-9707-1
 52. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *British Heart Journal*. 1995;73(1):61–4. PMID: 7888264
 53. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):845–54. DOI: 10.1007/s10549-011-1714-9
 54. Овчинников А. Г., Виценя М. В., Агеев Ф. Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(6):396–404. [Ovchinnikov A. G., Vitsenya M. V., Ageev F. T. Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(6):396–404.]. DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2159
 55. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979;91(5):710–7. PMID: 496103

Материал поступил в редакцию 16/06/2018

Гарганеева А. А.¹, Кужелева Е. А.¹, Кузьмичкина М. А.¹, Рябов В. В.¹, Мареев Ю. В.², Мареев В. Ю.³

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский

медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

профилактической медицины» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

³ – «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10

ИЗМЕНЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОСТУПИВШИХ В КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР В 2002 И 2016 ГОДАХ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диуретики,

СНнФВ, СНпФВ, СНсФВ, блокаторы РААС, антагонисты минералкортикоидных рецепторов

Ссылка для цитирования: Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Кузьмичкина М. А., Рябов В. В., Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(S12):18–26

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ характеристик пациентов, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом ХСН в 2002 и 2016 годах. *Материалы и методы.* В исследовании была проанализирована медицинская документация всех больных с диагнозом ХСН, госпитализированных в первые три месяца 2002 (n=210) и 2016 (n=378) годов. *Результаты.* Среди пациентов, госпитализированных в 2016, было меньше пациентов с симптомами ХСН и/или получавших диуретики (63% против 98,6%, $p<0,001$). За данный период встречаемость СНсФВ возросла с 58,6% до 74,1% ($p=0,001$), СНнФВ осталась прежней (19,5% vs 14,0%, $p=0,1$), а СНпФВ снизилась (с 21,9% до 11,9%, $p=0,007$). У пациентов с СНнФВ частота применения блокаторов РААС осталась прежней (80,4 и 88%, $p=0,3$), а количество назначений бета-блокаторов и антагонистов альдостерона увеличилось с 68 до 85% ($p=0,03$) и с 9,7 до 49% ($p<0,001$). *Заключение.* В 2016 году увеличилась частота применения основных средств лечения СНнФВ. Большой процент пациентов с СНсФВ, не имеющих симптомов ХСН и не нуждающихся в терапии мочегонными, ставит вопрос о корректности диагноза ХСН у части этих пациентов.

Garganeeva A. A.¹, Kuzheleva E. A.¹, Kuzmichkina M. A.¹, Ryabov V. V.¹, Mareev Yu. V.², Mareev V. Yu.³

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian

Academy of Science, Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990

³ – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192

CHARACTERISTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE ADMITTED TO A CARDIOLOGY DEPARTMENT IN 2002 AND 2016

Keywords: chronic heart failure, diuretics, HFrEF, HFmrEF, HFpEF, RAAS antagonists, mineralocorticoid receptor antagonists

For citation: Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Kuzmichkina M. A., Ryabov V. V., Mareev Yu. V., Mareev V. Yu.

Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted

to a cardiology department in 2002 and 2016. Kardiologiya. 2018;58(S12):18–26

SUMMARY

Aim. To investigate the difference in characteristics of patients admitted to the Tomsk National Research Medical Center with a diagnosis of heart failure (HF) in 2002 and 2016. *Methods.* Medical charts of all patients hospitalised in a single centre, with a diagnosis of HF, were included. Two three-month periods were compared from January 2002 (n=210) and January 2016 (n=378). *Results.* Fewer patients with HF had symptoms or required diuretics in 2016 (63% vs 98,6%, $p<0.001$). During this period the percentage of patients with HFpEF increased from 58.6% to 74.1% ($p=0.001$) whereas those with HFrEF remained similar (19.5% vs 14.0%, $p=0.1$) and those with HFmrEF declined (21.9% vs 11,9%, $p=0.007$). In patients with HFrEF the prescription of ACEi/ARB remained similar (80.4 vs 88%, $p=0.3$), beta-blockers increased from 68 to 85% ($p=0.03$) and aldosterone antagonists from 9.7 to 49% ($p<0.001$). *Conclusion.* Prescription rates for prognostic medications in HFrEF improved in 2016. The substantial percentage of patients diagnosed with HFpEF without symptoms or diuretic raises the question of whether a diagnosis of HF was appropriate in some cases.

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

A close-up photograph of two hands holding a heart-shaped object. The heart is composed of two interlocking puzzle pieces: a red piece on the left and a yellow piece on the right. The hands are positioned on either side of the heart, with fingers gently gripping the edges. The background is plain white.

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке
для пациентов со стабильной стенокардией!

[illegible]

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

1. Divchev D. et al. *Cardiol Ther.* 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249.

DIFFERENCE BETWEEN CATIONS FROM 1790-1820 & 1820-1860

Импликация

Финилпикор 5 мг + 25 мг Финилпикор 5 мг + 50 мг Финилпикор 7,5 мг + 25 мг Финилпикор 7,5 мг + 50 мг



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S12)

Реклама.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН

Показатель	Группа 1, 2016 год (n=378)	Группа 2, 2002 год (n=210)	p
Возраст, Ме (Q25; Q75)	62 (56;69)	60 (52;71)	0,113
Мужчины/женщины, n (%)	254 (67,2)/124 (32,8)	147 (70,1)/63 (29,9)	0,2
ИБС, n (%)	311 (82)	206 (98,1)	<0,001
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	123 (32,5)	52 (24,8)	0,048
АКШ/МКШ в анамнезе, n (%)	55 (14,5)	39 (18,6)	0,2
ИМ в анамнезе, n (%)	117 (27,7)	83 (39,5)	0,035
ГБ, n (%)	348 (92)	169 (80,5)	<0,001
СД 2 типа, n (%)	81 (21)	30 (14,3)	0,03
ОНМК в анамнезе, n (%)	37 (9,8)	20 (9,5)	0,9
Фибрилляция предсердий, n (%)	99 (26)	26 (12,3)	0,0001

ФК – ФК по НУНА, ГБ – гипертоническая болезнь, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, МКШ – маммарокоронарное шунтирование, p – уровень значимости.

ХСН в аналогичных отделениях НИИ кардиологии в период с 01.01.2002 по 31.03.2002 (n=452) [10]. Диагноз ХСН был выставлен пациентам в соответствии с критериями Общества специалистов по СН [11] и Фрамингемскими критериями [12].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы «Statistica» версии 10. Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (Q25; Q75)). Учитывая, что распределение количественных данных было отличным от нормального закона, их сравнение в двух независимых выборках осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни (U). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между ними оценивалась на основании критерия Хи-квадрат (χ^2), а также двустороннего точного теста Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Таким образом, в 2016 году из общей когорты госпитализированных больных диагноз ХСН был установлен в 89,4% случаев (группа 1, n=378), в то время как в 2002 году диагноз ХСН был установлен только у 46,5% (группа 2, n=210), $p<0,0001$. При этом частота декомпенсированной ХСН в обеих исследуемых группах была сопоставима и составила 9,8% в первой группе и 8,1% – во второй.

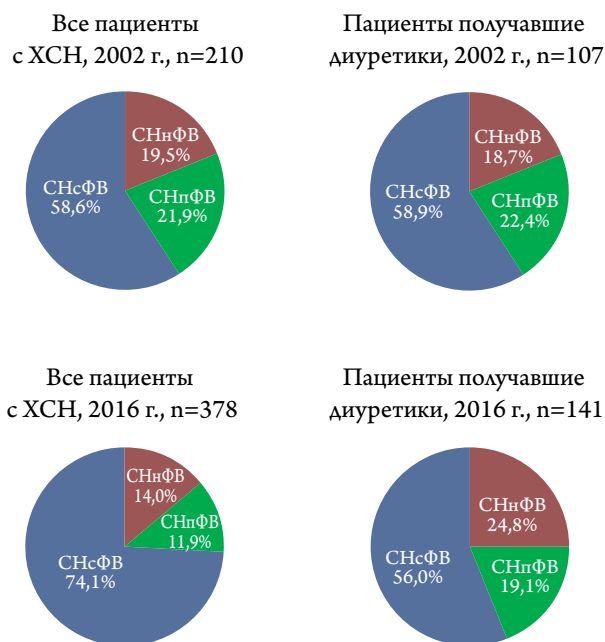
Как в 2016, так и в 2002 годах более половины пациентов были мужчинами (67,2 и 70,1%).

В структуре диагноза в 2016 году, как и 15 лет назад, преобладали ИБС, гипертоническая болезнь и сочетание этих состояний. При этом отмечается снижение числа пациентов с ИБС и увеличение числа пациентов с гипертонической болезнью. Дополнительно можно отметить возрастание

таких сопутствующих заболеваний, как СД и фибрилляция предсердий, что частично может быть объяснено большим возрастом пациентов из когорты 2016 года. Сравнение характеристик пациентов приведено в таблице 1.

За анализируемый 15-летний интервал времени клиническая картина ХСН претерпела значительные изменения. В первую очередь это касалось частоты регистрации симптомов и признаков ХСН. Так, пациенты, госпитализированные в кардиологический стационар в 2016 году, реже жаловались на одышку, приступы сердечной астмы и эпизоды сердцебиения, ощущения перебоев в работе сердца, пастозность и отеки голеней ($p<0,001$). Кроме того, реже диагностировались асцит, гепатомегалия и застойные хрипы в легких (табл. 2). При этом в 2016 году отмечено выраженное снижение доли пациентов, которым требовалось назначе-

Рис. 1. Встречаемость типов сердечной недостаточности у всех пациентов с диагнозом ХСН и у пациентов, принимавших диуретические препараты



ние диуретической терапии. Так, в 2002 году диуретические препараты требовались каждому второму пациенту, тогда как в 2016 году – 37,3% пациентов ($p<0,001$). В структуре диуретической терапии в 2002 году преобладали тиазидные диуретики, назначаемые в 59% случаев, тогда как петлевые мочегонные препараты применялись у 44% пациентов. Напротив, в 2016 году на долю тиазидных диуретиков приходилось только 29% назначений, петлевые диуретики, преимущественно торасемид, применялись в 72% случаев.

Клиническое состояние пациентов, оцененное с помощью определения ФК ХСН, также различалось в анали-

зируемые интервалы времени. Во-первых, тяжелая ХСН IV ФК среди госпитализированных пациентов встречалась значительно реже в 2016 году (2%) по сравнению с 2002 годом (13,2%; $p<0,0001$). Во-вторых, частота регистрации I и II ФК ХСН в 2016 году увеличилась приблизительно на 10% по сравнению с 2002 годом ($p=0,02$). Вместе с тем ФК III одинаково часто встречался в обеих исследуемых группах пациентов (табл. 2).

При анализе ЭхоКГ параметров были выявлены существенные различия величины ФВ ЛЖ между группами. Так, медиана ФВ ЛЖ среди пациентов с ХСН, госпита-

Таблица 2. Симптомы и признаки ХСН в группах пациентов

Симптомы и признаки	Группа 1–2016 год (n=378)	Группа 2–2002 год (n=210)	p
ХСН ФК I (%)	101 (26,7)	52 (24,8)	0,6
ХСН ФК II (%)	171 (45,2)	80 (38,1)	0,09
ХСН ФК III (%)	97 (25,7)	49 (23,3)	0,5
ХСН ФК IV (%)	9 (2,0)	29 (13,2)	<0,001
Одышка, n (%)	206 (55)	207 (98,6)	<0,001
Сердечная астма, n (%)	4 (1)	57 (27,1)	<0,001
Сердцебиение, n (%)	78 (20,6)	94 (44,8)	<0,001
Перебои в работе сердца, n (%)	77 (20,3)	102 (48,6)	<0,001
Пастозность голеней, n (%)	29 (7)	40 (19)	<0,001
Отеки, n (%)	36 (9,5)	24 (11,4)	0,46
Асцит, n (%)	2 (0,5)	6 (2,9)	0,02
Анасарка, n (%)	0	1 (0,5)	0,9
Гепатомегалия, n (%)	21 (5,5)	21 (10)	0,045
Влажные хрипы, n (%)	24 (6,3)	68 (32,4)	<0,001
ЖЭС, n (%)	84 (22,2)	75 (35,2)	<0,001
ЖТ, n (%)	30 (7,9)	7 (3,3)	0,027
АВ-блокада, n (%)	25 (6,6)	9 (4,3)	0,2
Всего пациентов, которые имели одышку и/или какие-либо признаки застойных явлений и/или нуждались в назначении петлевых диуретиков	239 (63)	207 (98,6)	<0,001

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, АВ-блокада – атрио-вентрикулярная блокада, p – уровень значимости.

Таблица 3. Медикаментозное лечение пациентов с ХСН, назначенное при выписке из кардиологического стационара

Группа препаратов	Группа 1–2016 год (n=378)	Группа 2–2002 год (n=210)	p
иАПФ, n (%)	238 (63)	139 (66,2)	0,4
БРА II, n (%)	66 (17,5)	12 (5,7)	<0,001
Любой блокатор РААС	304 (80,4)	151 (71,9)	0,02
БАБ, n (%)	309 (82)	112 (53,3)	<0,001
Любой АМКР, n (%)	52 (13,7)	7 (3,3)	<0,001
Эплеренон, n (%)	8 (2,1)	0	0,03
Диуретики, n (%)	141 (37,3)	107 (51)	<0,001
Сердечные гликозиды, n (%)	9 (2)	35 (16,7)	<0,001
Антиагреганты, n (%)	313 (82,8)	180 (85,7)	0,35
Антикоагулянты, n (%)	93 (24,6)	51 (24,3)	0,9
Статины, n (%)	329 (87)	15 (7,1)	<0,001
Антагонисты кальция, n (%)	137 (36,2)	34 (16,2)	<0,001

БРА II – блокаторы рецепторов АП, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, p – уровень значимости.

Таблица 4. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов у больных ХСН с различным уровнем ФВ ЛЖ

Группа препаратов	ФВ ЛЖ <40%		p ¹	ФВ ЛЖ 40–49%		p ²	ФВ ЛЖ ≥50%		p ³
	2016 г., n=52	2002 г., n=41		2016 г., n=45	2002 г., n=46		2016 г., n=281	2002 г., n=123	
иАПФ, n (%)	37 (71)	32 (78)	0,4	29 (65)	29 (63)	0,9	172 (61)	78 (63)	0,8
БРА II, n (%)	9 (17)	1 (2,4)	0,02	4 (9)	4 (8,7)	0,8	53 (19)	7 (5,7)	0,001
Любой блокатор РААС	46 (88)	33 (80,4)	0,3	33 (73)	33 (72)	0,9	225 (81)	85 (69)	0,02
БАБ, n (%)	44 (85)	27 (68)	0,03	38 (86)	25 (54)	0,002	227 (81)	60 (49)	<0,001
АМКР, n (%)	25 (49)	4 (9,7)	<0,001	14 (30)	2 (4,3)	0,001	13 (4,6)	1 (1)	0,05
Диуретики, n (%)	34 (65)	28 (68)	0,8	25 (55)	24 (52)	0,8	82 (29)	55 (45)	0,002
Тройная нейрогуморальная терапия*, n (%)	23 (43,4)	3 (7,3)	<0,001	6 (13)	1 (2,2)	0,046	12 (4,3)	0 (0)	0,01

БРА II – блокаторы рецепторов АП, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, p – достигнутый уровень значимости.

* – блокатор РААС (иАПФ или БРА) + БАБ + АМКР.

лизированных в стационар в 2016 году, составила 61% (49; 64), а в 2002 году – 56% (47,5; 62) (p=0,03). Вместе с тем при распределении пациентов на группы с сохраненной, промежуточной и низкой ФВ ЛЖ было установлено, что частота регистрации низкой ФВ ЛЖ у больных ХСН значимо не различалась в исследуемых группах. Так, в 2016 году у каждого 7-го больного ХСН было диагностировано снижение ФВ ЛЖ менее 40% (14,0%), а в 2002 г. у каждого 5-го (19,5%), p=0,1. На основании дальнейшего анализа установлено, что основная динамика показателя ФВ ЛЖ была обусловлена уменьшением числа пациентов, характеризующихся промежуточным уровнем ФВ ЛЖ (с 21,9% в 2002 г. до 11,9% в 2016 г.; p=0,007). Наряду с этим наблюдалось значительное увеличение числа пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, которое в 2002 году составило 58,6%, а в 2016–74,1% (p=0,001).

Встречаемость СНсФВ в 2016 году была значимо выше, чем в большинстве зарубежных исследований, что требовало отдельного анализа. Обращало на себя внимание, что только 55% пациентов с ХСН в когорте 2016 года отмечали наличие одышки и только 37% нуждались в регулярном назначении диуретической терапии, то есть имели застойные явления по малому и/или большому кругу кровообращения. Поэтому мы проанализировали структуру разных

типов ХСН (по величине ФВ ЛЖ) в подгруппах больных, получавших диуретические препараты (рис. 1).

При выделении подгрупп пациентов с наличием застойных явлений и находящихся на регулярной терапии мочегонными средствами соотношение типов ХСН в когортах 2002 и 2016 годов оказалось практически идентичным.

Медикаментозное лечение пациентов, находящихся на госпитализации в профильном стационаре, значимо различалось в двух группах. Ключевые различия заключались в более частом назначении основных групп лекарственных препаратов в лечении ХСН в 2016 году, таких как блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Так, частота применения блокаторов РААС составила 80,4% в 2016 г. и 71,9% в 2002 г. (p = 0,02). Вместе с тем интересен тот факт, что увеличение числа пациентов, которым назначались данные препараты, произошел преимущественно за счет увеличения применения блокаторов рецепторов АП (БРА II) с 5,7% в 2002 году до 17,5% в 2016 году, тогда как частота назначения иАПФ (иАПФ) значимо не различалась в исследуемых группах (63 и 66,2%, соответственно, в 2016 и 2002 годах; p=0,4). Препараты группы БАБ назначались у 82% пациентов в 2016 году и у 53,3% в 2002 году (p<0,001). АМКР применялись у 3,3% пациен-

Таблица 5. Сравнение назначения основных препаратов при выписке по результатам нашей работы и по данным программы Get with the Guidelines

Группа препаратов	ФВ ЛЖ <40%		ФВ ЛЖ 40–49%		ФВ ЛЖ ≥50%	
	2016 г., Томск	Get with the G	2016 г., Томск	Get with the G	2016 г., Томск	Get with the G
иАПФ, %	71	56	65	47	61	40
БРА II, %	17	16	9	18	19	18
Блокатор РААС, %	88	82	73	65	81	58
БАБ, %	85	84	86	78	81	70
АМКР, %	49	21	30	12	4,6	9
Диуретики, %	65	48	55	46	29	47

БРА II – блокаторы рецепторов АП, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, p – достигнутый уровень значимости.

тов, госпитализированных в 2002 году, тогда как в 2016 году доля таких пациентов значительно увеличилась, составив 13,7% ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о повышении приверженности врачей современным клиническим рекомендациям с течением времени. Кроме этого, отмечено выраженное снижение доли пациентов, которым требовалось назначение диуретической терапии: так, в 2002 году диуретические препараты, преимущественно фуросемид, требовались каждому второму пациенту, тогда как в 2016 году – 37,3% пациентов ($p < 0,001$). Как и 15 лет назад, в 2016 году большинству пациентов назначалась антитромбоцитарная терапия (85,7 и 82,8%, $p = 0,35$), учитывая широкое распространение ИБС в исследуемой когорте больных. Обращает на себя внимание значительное (в 10 раз) увеличение за 15-летний период наблюдения доли пациентов, которым была назначена гиполипидемическая терапия статинами (с 7,1 до 87%) (табл. 3).

Для более детальной оценки назначаемой медикаментозной терапии был выполнен селективный анализ лечения в группах пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$, ФВ ЛЖ $40-49\%$ и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (табл. 4).

Полученные данные во всех анализируемых подгруппах отражают благоприятные изменения в виде увеличения доли пациентов, получающих патогенетическую терапию ХСН.

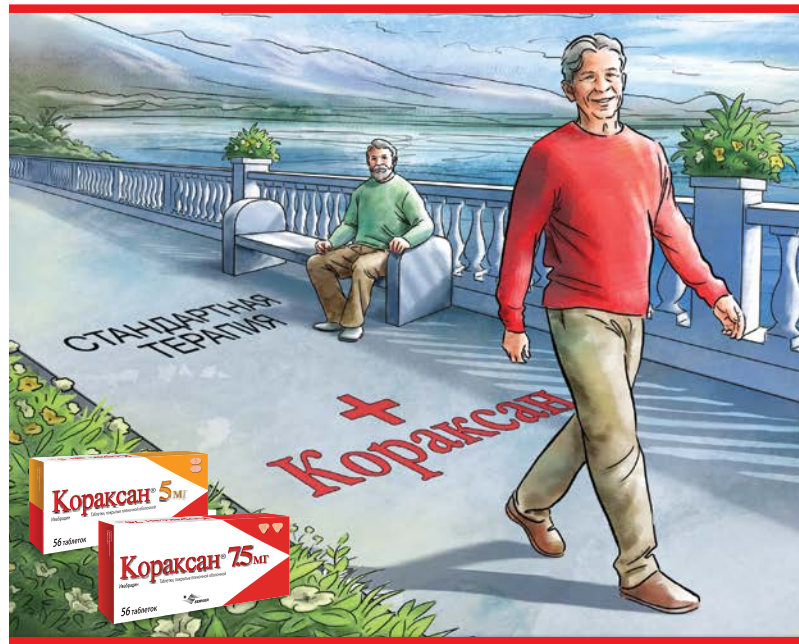
При этом частота назначения блокаторов РААС при СНнФВ увеличилась до 88% (недостаточно достоверно) при СНпФВ – до 73% (недостаточно достоверно), а при СНсФВ – до 81%. У пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ достоверное увеличение частоты назначения этих классов лекарств может быть связано как с лечением АГ и/или ИБС, так и с лучшим пониманием проблем лечения СНсФВ.

Применение БАБ существенно увеличилось при всех типах ХСН и в 2016 году составляло 85% при СНнФВ, 86% при СНпФВ и 81% при СНсФВ. Незначительные отличия при разных типах ХСН связаны с тем, что оба класса этих лекарств применяются как для лечения самой ХСН, особенно с ФВ <40%, так и для терапии ИБС и АГ, являвшихся основными этиологическими причинами СНсФВ.

Назначение АМКР, используемых для лечения клинически выраженной ХСН, при СНнФВ возросло почти на 40%, достигнув 49%, при СНпФВ – на 25%, достигнув 30%, а при СНсФВ частота использования этого класса лекарств осталась минимальной – 4,6% в 2016 году. Такие существенные отличия в частоте назначения АМКР соответствуют букве и духу современных рекомендаций по лечению ХСН.

Применение диуретиков составляло 65–68% у наиболее тяжелой подгруппы больных с СНнФВ, несколько меньше – 52–55% при СНпФВ, без достоверных различий в когортах 2002 и 2016 годов. При СНсФВ частота применения мочегонных препаратов достоверно уменьшилась с 45 до 29%.

Кораксан



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹

Улучшает прогноз при ХСН¹

[illegible]

Материал предназначен для специалистов.
АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.
Тел : +7 495 9370700

что также соответствует современным подходам к лечению больных ХСН с нарушениями диастолической функции.

Принимая во внимание, что для пациентов с СНсФВ на сегодняшний день не существует разработанной схемы лечения, важное значение приобретает качество контроля основных ФР (липидный спектр, уровень АД и уровень гликемии). При анализе основных прогностических факторов в данной группе существенные различия были выявлены только относительно целевых показателей липидного спектра, которые достигались в 51% случаев в группе больных 2016 года и только у 11% пациентов, госпитализированных в 2002 году ($p < 0,001$). Тогда как в среднем лишь около 40% пациентов в 2016 и 2002 годах достигали целевых значений АД, а удовлетворительный контроль гликемии (менее 6,1 ммоль/л) осуществлялся только у каждого 3-го больного, страдающего СД 2 типа, в обеих когортах пациентов.

Обсуждение

В результате выполненного исследования было установлено значительное увеличение доли лиц с диагнозом ХСН среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, при этом большая часть этих пациентов характеризовалась нормальными значениями ФВ ЛЖ, не имела необходимости в назначении диуретической терапии, и только половина этих пациентов жаловалась на одышку. Последнее ставит вопрос о том, насколько верно поставлен диагноз ХСН у таких пациентов. К сожалению, в РФ определение МНУП не является стандартным лечением пациентов с ХСН, в связи с чем мы не можем точно сказать, была ли постановка диагноза ХСН у этих пациентов корректной [13].

Увеличение числа пациентов с СНсФВ и уменьшение числа пациентов с систолической дисфункцией можно было бы объяснить наблюдаемым в последние годы снижением уровня заболеваемости населения ИМ [14], как главной причиной СНсФВ, в сочетании с недостаточно эффективным лечением АГ [15], являющейся одной из основных причин развития СНсФВ. Но более высокая встречаемость СНсФВ в западных странах, где организация профилактики и лечения ИМ развита лучше, а также меньшая частота СНсФВ, по данным других российских исследований [7, 16–18], требуют разъяснений. Нельзя исключить гипердиагностику СНсФВ у пациентов с АГ и гиподинамией, особенно на фоне повышенного интереса к этой группе больных ХСН в последние годы. В пользу последнего свидетельствует анализ пациентов, нуждающихся в назначении диуретической терапии, а значит, по всей видимости, имеющих застойные явления (рис. 1 и табл. 2), число которых достоверно снизилось в когорте 2016 года. С другой стороны, положительная динамика клинического состояния больных, страдающих ХСН, и увеличение доли пациентов

с сохраненной ФВ ЛЖ, может свидетельствовать об эффективности применяемой патогенетической терапии ХСН, позволяющей максимально блокировать неблагоприятные нейроэндокринные воздействия на сердечную мышцу и увеличивать число пациентов с так называемой «восстановленной» ФВ ЛЖ [19]. Данный факт находит свое подтверждение при анализе применяемой медикаментозной терапии в исследуемой когорте.

Так, основные классы лекарственных препаратов (блокаторы РААС, БАБ, АМКР) в лечении пациентов с ХСН стали применяться значительно чаще в 2016 году. При этом при СНсФВ частота назначений блокаторов РААС достигла 88%, БАБ 85% и АМКР 49% (при появлении назначений эплеренона), при том, что $\frac{2}{3}$ пациентов одновременно находились на регулярном лечении диуретиками. Нельзя не отметить и существенное увеличение назначений липидснижающих препаратов и пятикратное увеличение достижения целей по контролю за уровнем липидов до 51% в 2016 году. В то же время положительной динамики в контроле уровня АД и глюкозы отмечено не было.

Следует отметить, что частота назначения основных препаратов для лечения ХСН, по данным нашей работы, не ниже (а по уровню назначения блокаторов РААС выше), чем по данным отчета американской программы Get with the Guidelines, опубликованного в 2017 году (табл. 5) [20]. Причем существенных различий не было выявлено ни при одном из фенотипов ХСН, основанных на величине ФВ ЛЖ. Справедливости ради необходимо отметить, что могут возникнуть вопросы по поводу прямого сопоставления работ, так как в регистр Get with the Guidelines включались только пациенты, поступившие с ухудшением течения ХСН или те пациенты, у которых было отмечено появление симптомов ХСН во время госпитализации, а в нашем исследовании доля таких пациентов с декомпенсацией ХСН составила около 10%. В то же время сравнение видится возможным, так как анализируется терапия при выписке, то есть терапия, которую пациент будет принимать в амбулаторных условиях.

Также необходимо отметить, что доля назначения иАПФ/БРА – 80,4% против 77% и БАБ – 82% против 71,8%, в нашей работе была сходной с Европейским регистром пациентов с ХСН [21]. И только по частоте назначения АМКР отмечались существенные различия между двумя работами (13,7% против 55,3%), что частично объясняется значительно более низкой частотой СНсФВ в исследуемой когорте (где в 43,4% случаев больные получали тройную нейрогормональную терапию) и тем фактом, что в европейский регистр включались более тяжелые пациенты. В то же время невысокая частота назначения АМКР (43,4% в группе больных с СНсФВ, среди которых 81% имели II–IV ФК) свидетельствует о низкой привер-

женности к применению тройной нейрогормональной блокады и недооценке роли АМКР (особенно эплеренона) в лечении этой категории больных в РФ.

Крайне интересным является анализ назначения диуретиков в этих двух иностранных работах. Так, в Европейском регистре 65% пациентов получали диуретики перед госпитализацией из-за декомпенсации ХСН и 84% диуретики были назначены при выписке. В работе Get with the Guidelines 63% пациентов получали диуретики перед госпитализацией и у 47% пациентов препараты были назначены при выписке. Такие различия в назначении диуретиков могут объясняться тем, что в регистре Get with the Guidelines анализировались диагнозы, выставленные врачами, в то время как Европейский регистр был проспективной работой, по данным которого большинство включенных пациентов имели признаки застойных явлений [22]. Можно предположить, что в регистре Get with the Guidelines в ряде случаев врачи выставляли диагноз ХСН пациентам с систолической дисфункцией, не требующей диуретической терапии, и пациентам с нарушением диастолической функции и повышением МНУП из-за причин, не связанных с ХСН (фибрилляция предсердий, почечная недостаточность).

Тем не менее, как было показано рядом европейских и американских программ, лучшее соблюдение правил и рекомендаций по лечению больных с ХСН сопровождается улучшением прогноза этой тяжелой категории пациентов [23, 24]. В программе MAHLER было продемонстрировано достоверное снижение риска смерти с 20,6 до 11,9% и повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией СН при идеальной приверженности пациентов тройной нейрогормональной блокаде [23]. Поэтому существенное улучшение лечения пациентов с ХСН в клиниках города Томска, произошедшее за 15 лет, может рассматриваться как залог успеха в продлении жизни и улучшении ее качества у декомпенсированных больных.

Выводы

- Распространенность ХСН среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, за последние 15 лет возросла почти в 2 раза.
- Среди пациентов, госпитализированных в 2016 году, 37% не имели симптомов ХСН и не нуждались в диуретической терапии петлевыми диуретиками, что ставит вопрос о корректности, в ряде случаев, выставленного диагноза ХСН.
- Встречаемость типов ХСН у пациентов, получающих диуретическую терапию, не изменилась за 15 лет, при том, что наиболее частым типом остается СНсФВ.
- За 15-летний период отмечено увеличение приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций и использованию современных методов лечения, причем частота назначения основных средств терапии ХСН (блокаторов РААС и БАБ) не отличается от данных европейских и американских регистров.
- Резервом улучшения качества лечения больных ХСН в РФ может быть увеличение приверженности к назначению АМКР (особенно эплеренона) и переходе с двух- на трехкомпонентную нейрогормональную блокаду.

Ограничение исследования

Хорошие показатели лечения пациентов в нашей работе могли быть обусловлены тем, что данное исследование было проведено на базе НИИ кардиологии. Данные регистров, изучающих терапию, назначаемую в поликлиниках Европейской части России, показывают меньший процент назначения блокаторов РААС и статинов [25]. Кроме этого, дизайн настоящей работы предусматривал сравнение современных и ретроспективных данных, собранных согласно протоколу исследования ЭПОХА-О-ХСН в 2002 году. Этот факт накладывает ряд ограничений на возможность прицельного анализа узких подгрупп больных ввиду технических проблем совместимости баз данных.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63–8. [Belenkov Y. N., Mareev V. Y., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Y. V., Polyakov D. S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCH trial, hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(2):63-8.]. DOI: 10.18087/rhfj.2011.2.1510
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2016;18(3):242–52. DOI: 10.1002/ehf.483
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. European Heart Journal. 2004;25(18):1614–9. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
6. Кранем Н., Поляков Д. С., Фомин И. В., Виноградова Н. Г., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р. и др. Динамика распространенности

- хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. Кардиология. 2018;58(2):25–32. [Kraiem N., Polyakov D. S., Fomin I. V., Vinogradova N. G., Valikulova F. Yu., Vaysberg A. R. et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2):25–32.]. DOI: 10.18087/cardio.2439
7. Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57(4):20–30. [Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4):20–30. DOI:10.18087/cardio.2433]
8. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
9. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS et al. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(1):43–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012284
10. Гарганеева А. А., Пчельников А. В., Тепляков А. Т., Карпов Р. С. Эпидемиология и лечение хронической сердечной недостаточности в реальной практике (по обращаемости). Данные Томской региональной программы по изучению хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2004;3(6–2):60–5. [Garganeeva A. A., Pchelnikov A. V., Teplyakov A. T., Karpov R. S. Epidemiology and treatment of chronic heart failure in real practice. Results of the Tomsk Regional Program on chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(6–2):60–5.]
11. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
12. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(26):1441–6. DOI: 10.1056/NEJM197112232852601
13. Лопатин Ю. М. Рандомизированные контролируемые испытания у больных с сердечной недостаточностью в России после исследования TOPCAT: что нас ожидает впереди. Кардиология. 2017;57(8):47–50. [Lopatin Yu. M. Randomized Controlled Trials in Patients with Heart Failure in Russia Following the Study TOPCAT: What Awaits us in the Future. *Kardiologiya*. 2017;57(8):47–50.]. DOI: 10.18087/cardio.2017.10025
14. Гарганеева А. А., Округин С. А., Борель К. Н., Кужелева Е. А., Паршин Е. А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. Клиническая Медицина. 2016;94(6):463–6. [Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Borel' K. N., Kuzheleva E. A., Parshin E. A. Myocardial infarction at the border of two centuries: demographic and social tendencies. *Clinical medicine*. 2016;94(6):463–6.]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466
15. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. 2016;12(1):4–15. [Loukianov M. M., Boytsov S. A., Yakushin S. S., Martsevich S. Yu., Vorobyev A. N., Zagrebelsky A. V. et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVAZA Registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):4–15.]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15
16. Шаварова Е. К., Падарьян С. С., Лукина О. И., Мильто А. С., Бабаева Л. А., Соселия Н. Н. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):631–7. [Shavarova E. K., Babaeva L. A., Padaryan S. S., Soseliya N. N., Lukina O. I., Milto A. S. Chronic Heart Failure: Clinical Guidelines and Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):631–7.]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637
17. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305. [Polyakov D. S., Fomin I. V., Valikulova F. Yu., Vaysberg A. R., Kraiem N., Badin Yu. V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305.]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
18. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21. [Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21.]. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12–21
19. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
20. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udellson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(5):392–406. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.011
21. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
22. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Outcome of patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1242–54. DOI: 10.1002/ehfj.890
23. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *European Heart Journal*. 2005;26(16):1653–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi251
24. Heidenreich PA, Hernandez AF, Yancy CW, Liang L, Peterson ED, Fonarow GC. Get with The Guidelines program participation, process of care, and outcome for Medicare patients hospitalized with heart failure. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(1):37–43. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959122
25. Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2014;13(6):44–50. [Boytsov S. A., Luk'yanov M. M., Yakushin S. S., Martsevich S. Yu., Vorobyov A. N., Zagrebelsky A. V. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50.]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50

Материал поступил в редакцию 30/07/2018

Скворцов А. А.¹, Нарусов О. Ю.¹, Муксимова М. Д.¹, Протасов В. Н.¹,
Протасова Д. Е.², Кузнецова Т. В.¹, Масенко В. П.¹, Терещенко С. Н.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРИЙНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ sST2 И NT-proBNP ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, биомаркеры, NT-proBNP, растворимый ST2-рецептор

Ссылка для цитирования: Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксимова М. Д., Протасов В. Н., Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. Кардиология. 2018;58(S12):27–41

РЕЗЮМЕ

Цель. Мониторирование концентрации современных биомаркеров для оценки эффективности длительного лечения больных после острой декомпенсации СН (ОДЧН). Материалы и методы. В исследование было включено 100 пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% вследствие ИБС, ДКМП или АГ. При выписке из клиники больные распределялись на группы низкого (NT-proBNP <1400 пг/мл) (контрольная, n=30) и высокого (NT-proBNP ≥1400 пг/мл) риска (n=70). Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы лечения: группу мониторинга концентрации NT-proBNP (МКНП) (n=35) и группу стандартной терапии (n=35). На момент завершения исследования из больных этих двух групп была сформирована группа больных, некомплаентных требованиям протокола (n=10). Целью лечения было снижение концентрации NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или ≥50% от исходного уровня. Исходно при выписке, а также через 3 и 6 месяцев, лечения помимо NT-proBNP, определялись концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2 (sST2), копетина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектина-3 и высокочувствительного тропонина Т (всТрТ). Результаты. Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между изменением за время наблюдения концентраций (Δ%) NT-proBNP, копетина и sST2 и изменением ФК ХСН, величины пройденной дистанции 6-мин теста ходьбы, баллов по ШОКС, качества жизни, ФВ ЛЖ и Е/Е' (p <0,001). Частота развития сердечно-сосудистых событий была напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации биомаркеров. Больные группы МКНП имели наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов при снижении концентрации NT-proBNP <988,5 пг/мл через 6 месяцев лечения или ≥50% от исходного уровня при выписке из стационара. У этих пациентов средняя Δ% составляла соответственно для NT-proBNP – 60,7±8,5%, для sST2–34,03±17,6% и для копетина –32,41±8,8% [ОР при 95% ДИ 0,08 (0,02–0,36), p <0,0001]. Значимое увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий наблюдалось только при значительном повышении концентрации NT-proBNP >50% [ОР при 95% ДИ = 3,8 (1,13–13,0), p=0,03], и наибольшая частота их развития была зарегистрирована в группе некомплаентных пациентов (110%). Помимо NT-proBNP, для значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных в исследовании было необходимо достичь снижения концентрации sST2 менее чем 30 нг/мл или более чем на 24,9% (Δ%) к концу наблюдения [ОР (95% ДИ=0,1 (0,02–0,5), p=0,004]. Заключение. Среди современных биомаркеров изменение концентраций NT-proBNP, sST2 и копетина наиболее точно отражает изменение клинического, функционального статуса, качества жизни и ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении. Наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных после перенесенной декомпенсации наблюдается при снижении концентрации NT-proBNP <988,5 пг/мл через 6 месяцев лечения или ≥50% от исходного уровня при выписке из стационара. Для снижения риска смерти/декомпенсации/госпитализации необходимо добиваться снижения концентрации sST2 более чем на –24,9% от исходных значений и менее чем 30 нг/мл при длительном лечении после перенесенной декомпенсации СН.

Skvortsov A. A.¹, Narusov O. Yu.¹, Muksimova M. D.¹, Protasov V. N.¹,
Protasova D. E.², Kuznetsova T. V.¹, Masenko V. P.¹, Tereshchenko S. N.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

² – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERIAL BIOMARKERS ACTIVITY DETERMINATION AFTER ACUTE HEART FAILURE DECOMPENSATION: sST2 NT-proBNP ROLE DURING LONG-TERM FOLLOW-UP

Keywords: chronic heart failure, decompensated heart failure, biomarkers, NT-proBNP, soluble ST2 receptor

For citation: Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D., Protasov V. N., Protasova D. E., Kuznetsova T. V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologia*. 2018;58(S12):27–41

SUMMARY

Aim. Monitoring of concentrations of modern biomarkers to evaluate the efficacy of long-term treatment of patients after acute decompensated HF (ADHF). **Materials and Methods.** The study included 100 patients with severe decompensated FC II–IV CHF and LV EF <40% due to IHD, DCM or AH. At discharge from the hospital, patients were divided into groups of low (NT-proBNP <1400 pg/ml) (control, n=30) and high (NT-proBNP ≥1400 pg/ml) risk (n=70). Patients at high risk were randomized to two treatment groups, a group of NT-proBNP monitoring (NPM) (n=35) and a group of standard therapy (n=35). At the end of the study, noncompliant patients were isolated from these two groups into a separate group (n=10). The aim of the treatment was decreasing the NT-proBNP concentration to less than 1000 pg/ml and/or ≥50% of the baseline level. In addition to the soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) receptor, concentrations of copeptin, neutrophil gelatinase associated lipocalin (NCAL), galectin 3, and high-sensitivity troponin T were measured at discharge from the hospital (baseline) and at three and 6 months of treatment. **Results.** The strongest correlations were found between changes in concentrations (Δ%) of NT-proBNP, copeptin, and sST2 and changes in CHF FC, 6-min walk distance, CCS, quality of life, LV EF, and E/E' (p<0.001). The incidence of cardiovascular events was directly related with the degree of decrease and/or increase in biomarker concentration. Patients of the NPM group had the lowest risk of adverse clinical outcome upon a decrease in NT-proBNP <988.5 pg/ml at 6 months of treatment or > 50% of the baseline level at discharge from the hospital. For these patients, the mean Δ% was 60.7±8.5% for NT-proBNP, 34.03±17.6% for sST2, and 32.41±8.8% for copeptin [OR at 95% CI 0.08 (0.02–0.36), p<0.0001]. A significant increase in the risk for cardiovascular events was observed only at a considerable increase in NT-proBNP >50% [OR at 95% CI 3.8 (1.13–13.0), p=0.03], and the highest incidence of cardiovascular events was observed in the group of noncompliant patients (110%). Besides NT-proBNP, to significantly decrease the risk of cardiovascular events, it was necessary to achieve a decrease in sST2 concentration to less than 30 ng/ml or by more than 24.9% (Δ%) at the end of follow-up [OR (95% CI: 0.1 (0.02–0.5), p=0.004]. **Conclusion.** Among the modern biomarkers, changes in NT-proBNP, sST2, and copeptin concentrations most accurately reflect changes in the clinical and functional status, quality of life, and EchoCG parameters in HF patients during long-term monitoring. The lowest risk for adverse clinical outcomes was observed in post-decompensation patients with a decrease in NT-proBNP <988.5 pg/ml after 6 months of treatment or ≥50% of baseline upon discharge from the hospital. The sST2 concentration has to be reduced by more than 24.9% of baseline and less than 30 ng/ml in the course of long-term treatment after decompensated HF.

Наблюдение и лечение больных после острой декомпенсации СН (ОДСН) является важнейшей проблемой мирового здравоохранения [1–4]. Пациенты после перенесенной декомпенсации имеют наиболее высокий риск смерти/повторной госпитализации на протяжении всего первого года после выписки из стационара. Годичная смертность у этих больных составляет 16,4–23,2%, достигая 29% при учете госпитальной летальности [2, 4–6]. Частота повторных госпитализаций пациентов после ОДСН особенно высока в течение первых 30 дней после выписки из стационара и может достигать до 20–25% [3], составляя 56,4% от общего числа госпитализаций в течение года [2].

В этой связи оценка риска пациента в отношении развития повторной декомпенсации/смерти в течение первого года после перенесенной ОДСН крайне важна и актуальна, что позволяет врачу своевременно провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего сценария событий у конкретного больного. Но определение исходного риска лишь позволяет нам выделить пациентов, требующих более пристального наблюдения и лечения в будущем. Серийное измерение концентрации биомаркера может выступать в качестве оценки эффективности проводимого лечения, успешности проводимых лечебных мероприятий и критерия перехода пациента из высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализа-

ции/смерти в более низкий риск наступления этих нежелательных событий при наличии известных доказанных отрезных значений для конкретного биомаркера.

Показано, что серийное измерение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP)/N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP) может служить дополнительным маркером оценки эффективности проводимого лечения, помимо изменения симптомов ХСН, а также тем инструментом, который может быть использован в качестве критерия при принятии решения у конкретного пациента [7, 8].

Современные биомаркеры [натрийуретические пептиды (НУП) (BNP/NT-proBNP), растворимый рецептор подавления туморогенности 2 (sST2), копетин (СТ-proAVP), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектин-3 (Gal-3), высокочувствительные тропонины Т и I (вчТрТ и I) и др.], отражающие различные звенья патогенеза СН, в значительной мере расширяют и дополняют возможности клинико-инструментальных данных в оценке прогноза и стратификации риска больного СН [6, 9–12].

В то же время на сегодняшний день имеются лишь единичные исследования, оценивающие возможность использования длительного контроля концентрации современных биомаркеров в сопоставлении с НУП для оценки эффективности при лечении больных СН [13–15].

С нашей точки зрения, мониторинг концентрации современных биомаркеров может принести наибольшую пользу при лечении больных с ОДСН после выписки из стационара, имеющих самый высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине/госпитализаций из-за СН и требующих оптимизации рекомендованной терапии в амбулаторных условиях. Именно этой проблеме было посвящено данное исследование.

Материалы и методы

Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 100 больных [74 (74,0%) мужчины и 26 (26,0%) женщин] с декомпенсированной ХСН III–IV ФК и низкой ФВ ЛЖ (<40%). Развитие ХСН было обусловлено ИБС, дилатационной кардиомиопатией и длительно существующей АГ с формированием декомпенсированного гипертонического сердца (69/17/14; 69,0%/17,0%/14,0%). Средний возраст больных составил $61,4 \pm 10,9$ лет.

Критерии включения и невключения в исследование, выбор отрезных и целевых значений NT-proBNP, дизайн исследования были подробно представлены нами ранее [8].

Исследование было одноцентровым, проспективным, проводилось на базе ОЗМСН ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Согласно требованиям протокола полное обследование больных с декомпенсацией СН проводилось при поступлении и при выписке из стационара. После устранения симптомов декомпенсации в зависимости от концентрации NT-proBNP больные распределялись в группы высокого (NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл) и низкого (NT-proBNP < 1400 пг/мл) риска. Основные группы лечения формировались из пациентов высокого риска в результате проведения рандомизации (в соотношении 1:1): группа больных, лечение которых было ориентировано на мониторинг концентрации NT-proBNP (МКНП), и группа стандартной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению больных ХСН. Период интенсивного лечения больных каждой группы составил 6 месяцев, в течение которого пациенты ежемесячно посещали стационар для коррекции терапии, период дальнейшего наблюдения для оценки прогноза – до 1 года. Третья группа была контрольной, состояла из больных низкого риска. Подробная характеристика пациентов трех групп представлена в таблице 1.

В качестве цели терапии больных в группе МКНП была установлена концентрация NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или снижение исходного уровня пептида при выписке из стационара на 50% и более за 6 месяцев наблюдения.

Оценка прогноза

Основной конечной точкой в исследовании была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), которая вклю-

чала смерть больных по сердечно-сосудистой причине, первую по счету повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН, потребовавшую применения диуретиков парентерально в амбулаторных условиях, а также успешную реанимацию. Кроме того, отдельно учитывалось общее количество повторных госпитализаций из-за СН. Информация собиралась во время визитов пациентов и по телефону. В качестве контактных данных принимались телефонные номера пациента и ближайшего родственника. Пациенты имели возможность связи по телефону с врачом в любой момент времени. В случае смерти пациента в период наблюдения уточнялась дата смерти и причина, указанная в протоколе медицинской экспертизы (при ее отсутствии уточнялись обстоятельства смерти со слов близких). Пациенты, с которыми не удалось связаться во время очередного визита, считались цензурированными.

Клинические методы исследования

Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличия и выраженности отеочного синдрома, величины ЧСС и АД, проведении клинического и биохимического анализов крови, регистрации ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

Для объективизации динамики клинического состояния пациентов использовалась Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) больного ХСН (в модификации В. Ю. Мареева). Данная шкала валидирована и представляет из себя 10 пунктов, представленных вопросами. Заполнение ШОКС проводилось врачом-кардиологом на основании опроса и данных физикального осмотра пациента. Сумма баллов опросника варьирует от 0 до 20. Количество баллов по ШОКС коррелирует с ФК СН.

Оценка качества жизни проводилась с помощью «Миннесотского опросника качества жизни при СН» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Данный опросник содержит 21 вопрос об активности в различных сферах жизни, каждый из ответов в зависимости от степени выраженности подразумевает субъективную оценку в баллах от 0 до 5, лучший вариант – 0 баллов (нет симптома или ограничения функции), наихудший – 5 баллов (нарушения максимально выражены). Количество баллов отражает качество жизни больного. Большая величина набранных баллов свидетельствует о низком уровне качества жизни и, напротив, наименьшее количество баллов свидетельствует о высоком уровне качества жизни. Работа с опросником проводилась больными самостоятельно и вмешательства или коррекции врача не предусматривала.

Оценка ФК СН. Для определения функционального состояния пациентов использовалась классификация ХСН

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Группа пациентов высокого риска, мониторирование NT-proBNP (n=35)	Группа пациентов высокого риска, стандартная терапия (n=35)	Группа пациентов низкого риска (n=30)	p*
Мужской пол, n (%)	22 (62,9)	32 (91,4)	20 (66,7)	0,01
Возраст, годы	63,74±8,4	62,0±12,5	58,0±10,8	0,09
Причина ХСН:				
ИБС, n (%)	26 (74,3)	24 (68,6)	19 (63,3)	0,63
ДКМП, n (%)	5 (14,3)	9 (25,7)	3 (10,0)	0,21
ДГС, n (%)	4 (11,4)	2 (5,7)	8 (26,7)	0,05
Курение, n (%)	9 (25,7)	13 (37,1)	13 (37,1)	0,65
Ожирение, n (%)	5 (14,3)	8 (22,9)	11 (36,7)	0,21
СД 2 типа, n (%)	11 (31,4)	10 (28,6)	15 (50,0)	0,16
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	26 (74,3)	23 (65,7)	17 (56,7)	0,3
ЧКВ со стентированием, n (%)	9 (25,7)	9 (25,7)	10 (33,3)	0,7
Имплантация КВД, n (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	–	0,18
Имплантация СРТ, n (%)	5 (14,3)	6 (17,1)	1 (3,3)	0,2
Имплантация ЭКС, n (%)	5 (14,3)	8 (22,9)	2 (6,7)	0,15
ОНМК, n (%)	9 (25,7)	8 (22,9)	4 (13,3)	0,45
Постоянная форма ФП, n (%)	15 (42,9)	18 (51,4)	4 (13,3)	0,004
АГ, n (%)	26 (74,3)	21 (60,0)	21 (70,0)	0,4
КДО ЛЖ (мл)	218,4±60,7	239,6±41,3	228,2±64,4	0,3
КСО ЛЖ (мл)	146,7±51,2	162,6±36,7	155,4±52,9	0,38
ФВ ЛЖ (%)	29,7±6,1	29,6±6,1	34,4±3,8	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	103,9±26,8	102,7±32,9	95,1±28,9	0,44
СКФ (мл/мин/1,73 м²)	66,6±20,1	74,2±28,8	76,1±18,5	0,23
Уровень САД, мм. рт. ст	114,4±5,7	111,1±8,3	116,2±6,4	0,04

NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДГС – декомпенсированное гипертоническое сердце; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КВД – кардиовертер-дефибриллятор; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Здесь и в таблице 2: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm sd$, если не указано другое.

* – для различий между группами мониторирования NT-proBNP и стандартной терапии.

ОССН (2002 г.). Для более объективной оценки ФК ХСН использовался тест 6-мин ходьбы.

Трансторакальная ЭхоКГ с тканевой миокардиальной доплерографией. Комплексная трансторакальная ЭхоКГ с тканевой миокардиальной доплерографией выполнялась на ультразвуковом сканере Philips iE-33 кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическая функция ЛЖ оценивалась в двухмерном режиме по методу дисков. Определение конечного систолического объема и конечного диастолического объема ЛЖ, объема левого предсердия выполнялось в апикальной четырехкамерной позиции. Определение ФВ ЛЖ осуществлялось по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсного доплера проводилось измерение параметров трансмитрального диастолического потока (Е/А), А-Аг, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измерялась в режиме тканевого миокардиального доплера

и использовалась для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю Е/Е'.

Исследование активности нейрогормональных систем

Оценка уровня биомаркеров (NT-proBNP, hsTn-T, sST2, копептин, галектин-3, NGAL) проводилась в Отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ в сыворотке крови проводилось электрохемилюминисцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNP II и TroponinT hs (Roche). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35000 пг/мл, для hsTn-T: 3–10000 пг/мл.

Определение концентрации растворимого ST2-рецептора проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2 (Critical Diagnostics Presage®ST2 Assay, каталожный № BC-1065E),

который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению вышеописанных биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений ST2: 2–200 нг/мл.

Определение концентрации копептина выполнялось иммунофлуориметрическим методом, основанным на технологии TRACE, на анализаторе Kryptor Compact Plus (Brahms, Германия) с помощью набора реагентов для определения С-концевого фрагмента прогормона аргинина-вазопрессина (СТ-proAVP) – копептина «БРАМС Копептин К-050» (фирма ThermoFisherScientific, Германия). Измеряемый диапазон 4,8–1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Определение концентрации NGAL в сыворотке крови выполнялось с помощью набора BioVendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, работающего по принципу иммуноферментного анализа. Чувствительность данного метода 0,02 нг/мл. Диапазон – 10 нг/мл.

Определение концентрации галектина-3 выполнялось с помощью иммуноферментного анализа. Технология была аналогична методу, примененному для оценки NGAL. Использовались коммерческие наборы Human Galectin-3 Platinum Elisa (eBioscience, США). Чувствительность тест-системы составила 0,12 нг/мл.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 18. В работе использовались приведенные ниже методы статистического анализа. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмагорова–Смирнова. Для корреляционного анализа параметрических показателей использовался коэффициент корреляции Пирсона, для анализа непараметрических данных – коэффициент Спирмана. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли χ^2 метод, для дихотомических переменных использовался точный критерий Фишера, для непарного непараметрического анализа – метод Манн–Уитни. Для сравнения 3-х и более групп использовался ранговый анализ вариации Краскела–Уоллиса. Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Относительный риск рассчитывался с использованием бинарных переменных в регрессионном анализе Кокса. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения непрерывных признаков в виде $M \pm SD$ или $Me (LQ; UQ)$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана значения, интерквартильный интервал ($LQ; UQ$) с указанием 25-го и 75-го

Таблица 2. Общая характеристика пациентов ХСН высокого риска, включенных в исследование

Характеристика	Группа пациентов высокого риска, мониторингирование NT-proBNP (n=31)	Группа пациентов высокого риска, стандартная терапия (n=27)	Группа некомплаентных пациентов высокого риска (n=10)	p*
Мужской пол, n (%)	19 (61,3)	24 (88,9)	10 (100%)	0,008
Возраст	63,7 $\pm$ 8,6	62,5 $\pm$ 13,3	59,8 $\pm$ 8,8	0,6
Причина ХСН:				
ИБС, n (%)	23 (74,2)	18 (66,7)	7 (70,0%)	0,8
ДКМП, n (%)	5 (16,1)	8 (29,6)	1 (10,0%)	0,3
ДГС, n (%)	3 (9,7)	1 (3,7)	2 (20,0%)	0,3
Курение, n (%)	8 (25,8)	9 (33,3)	5 (50,0)	0,36
СД 2 типа, n (%)	9 (29,0)	7 (25,9)	3 (30,0)	0,95
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	23 (74,2)	17 (63,0)	7 (70,0)	0,66
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	6 (23,1)	1 (10,0)	0,07
ЧКВ со стентированием, n (%)	8 (25,9)	6 (23,1)	3 (30,0)	0,9
Имплантация КВД, n (%)	3 (9,7)	2 (7,4)	2 (20,0)	0,53
Имплантация СРТ, n (%)	5 (16,1)	5 (18,5)	1 (10,0)	0,82
Имплантация ЭКС, n (%)	5 (16,1)	7 (25,9)	1 (10,0)	0,46
ОНМК, n (%)	6 (19,4)	4 (14,8)	5 (50,0)	0,06
Постоянная форма ФП, n (%)	13 (41,9)	15 (55,6)	4 (40,0)	0,52
АГ, n (%)	22 (71,0)	16 (59,3)	7 (70,0)	0,62
КДО ЛЖ (мл)	223,3 $\pm$ 61,4	242,6 $\pm$ 40,9	216,1 $\pm$ 45,4	0,2
КСО ЛЖ (мл)	151,5 $\pm$ 51,2	167,1 $\pm$ 37,5	135,4 $\pm$ 32,2	0,1
ФВ ЛЖ (%)	29,2 $\pm$ 6,1	29,4 $\pm$ 6,1	30,7 $\pm$ 6,1	0,8
Креатинин (мкмоль/л)	103,46 $\pm$ 28,2	103,1 $\pm$ 32,1	102,7 $\pm$ 33,7	0,9
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	67,3 $\pm$ 20,6	72,8 $\pm$ 28,6	76,9 $\pm$ 27,8	0,5

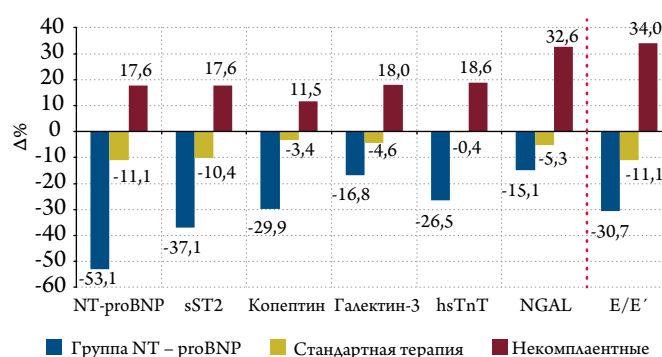
* – для различий между группами мониторингирования NT-proBNP, стандартной терапии и некомплаентных пациентов; АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

перцентилей их распределения. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

Результаты

В исследование было введено 100 больных, перенесших ОДСН. Пациенты имели низкую ФВ ЛЖ (менее 40%), развитие СН было обусловлено наличием ИБС, дилатационной кардиомиопатии или декомпенсированного гипертонического сердца. Среди всех пациентов, поступивших в стационар в состоянии ОДСН, после компенсации симптомов СН нами были выделены больные высокого риска, у которых при выписке из стационара сохранялись высокие концентрации NT-proBNP (≥ 1400 пг/мл). После проведенной рандомизации больные в соотношении 1:1 были распределены в группу терапии (1), основанную на МКНП (n=35), и группу стандартной терапии (2)

Рис. 1. Изменение активности биомаркеров у больных ХСН высокого риска за период наблюдения



(n=35), лечение которых проводилось в соответствии с существующими рекомендациями. Во время проведения исследования не все больные соблюдали требования

Таблица 3. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН высокого риска за 6 месяцев наблюдения

Биомаркер	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p*	Δ (%) **
Группа мониторингирования NT-proBNP (n=31)						
sST2, нг/мл	37,7 (23,9; 58,2)	33,3 (24,3; 46,0)	0,037	22,9 (12,7; 30,4)	0,0001	-34,5 (-46,3; -27,3)
Колептин, пмоль/л	34,6 (26,6; 37,5)	30,2 (20,8; 32,1)	0,0001	23,0 (17,2; 28,4)	0,0001	-29,9 (-39,7; -23,7)
Галектин-3, нг/мл	12,0 (9,9; 13,7)	11,7 (9,4; 12,8)	0,201	9,3 (6,9; 12,9)	0,0001	-17,1 (-28,1; -8,6)
вч ТрТ, пг/мл	29,3 (21,3; 43,4)	22,3 (15,5; 43,0)	0,022	22,8 (15,5; 44,1)	0,004	-26,5 (-31,2; -1,7)
NGAL, нг/мл	85,5 (64,7; 118,0)	91,0 (62,1; 107,5)	0,157	77,1 (58,9; 88,8)	0,0001	-15,1 (-31,7; -7,1)
Группа стандартной терапии (n=27)						
sST2, нг/мл	39,7 (28,7; 51,3)	38,5 (31,2; 48,5)	0,975	30,9 (30,2; 47,3)	0,023	-10,4 (-22,0; -4,0)
Колептин, пмоль/л	30,0 (23,9; 42,4)	34,8 (27,9; 37,7)	0,480	32,1 (24,8; 38,9)	0,937	-3,4 (-11,1; 17,9)
Галектин-3	12,2 (10,3; 15,4)	12,6 (9,9; 15,6)	0,569	11,6 (10,5; 14,0)	0,099	-4,6 (-6,6; 0,9)
вч ТрТ, пг/мл	25,3 (21,6; 58,9)	24,9 (17,0; 32,2)	0,151	23,3 (17,7; 39,7)	0,557	-0,9 (-15,2; 19,6)
NGAL, нг/мл	76,0 (62,1; 101,0)	78,8 (52,6; 105,0)	0,510	77,1 (63,7; 121,6)	0,826	-5,3 (-23,4; 13,1)
Группа некомплаентных пациентов (n=10)						
sST2, нг/мл	54,8 (35,8; 68,2)	62,3 (34,5; 82,2)	0,465	70,8 (48,3; 82,2)	0,043	17,5 (18,7; 47,4)
Колептин, пмоль/л	30,7 (18,9; 50,1)	40,3 (37,3; 47,5)	0,109	53,7 (34,3; 63,7)	0,068	22,3 (6,6; 40,9)
Галектин-3	12,2 (10,3; 15,8)	11,8 (10,5; 17,6)	0,144	14,2 (12,4; 17,3)	0,028	18,0 (11,2; 22,2)
вч ТрТ, пг/мл	27,4 (22,0; 44,9)	47,4 (29,8; 60,7)	0,068	49,5 (23,1; 53,2)	0,080	18,6 (0,3; 95,6)
NGAL, нг/мл	80,2 (58,7; 129,2)	106,0 (69,2; 146,2)	0,225	132,0 (86,7; 170,5)	0,068	32,6 (6,9; 74,9)

p* – достоверность между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения, Δ (%) ** – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения; sST2 – растворимый ST2 рецептор; вч ТрТ – высокочувствительный тропонин Т; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов. Данные приведены в Med (25%;75%).

Таблица 4. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН низкого риска через 6 месяцев наблюдения (n=30)

Биомаркер	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p*	Δ (%) **
NT-proBNP, пг/мл	839,2 (508,3; 1029,8)	730,3 (417,6; 1103,5)	0,664	863,2 (451,9; 1360,8)	0,102	16,8 (-47,5; 65,3)
sST2, нг/мл	20,3 (14,4; 28,3)	23,5 (13,1; 31,9)	0,013	17,4 (10,7; 34,2)	0,570	-0,8 (-17,0; 29,6)
Колептин, пмоль/л	13,3 (9,2; 20,9)	10,7 (8,9; 19,7)	0,674	13,7 (10,1; 23,2)	0,575	2,6 (-16,6; 49,1)
Галектин-3	12,4 (9,6; 14,3)	11,5 (3,2; 13,1)	0,776	10,5 (8,0; 13,6)	1,000	-1,6 (-16,9; 4,1)
вч ТрТ, пг/мл	21,5 (17,2; 28,3)	20,2 (13,6; 28,7)	0,501	20,6 (13,1; 29,1)	0,691	0,7 (-35,8; 26,3)
NGAL, нг/мл	66,7 (46,9; 82,2)	42,5 (38,8; 62,5)	0,026	56,3 (41,6; 74,5)	0,211	-4,8 (-35,6; 7,7)

p* – достоверность между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения, Δ (%) ** – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения. Данные приведены в Med (25%;75%).

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД). Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо: Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому компоненту АПФ и другим БМК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе - в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин), а также циклоспорином и грейнуфуровым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром

глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. С осторожностью: синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гипералдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейнуфуровым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг + 20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Canasas JL, Herranz L, Navarro-Cid J, Ruilope LM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypsa study. Blood Pressure. 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract. November 2006; 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br J Cardiol. 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018_Print
Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati.
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

Рис. 2. Изменение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ОДЧН в стационаре и при длительном амбулаторном наблюдении

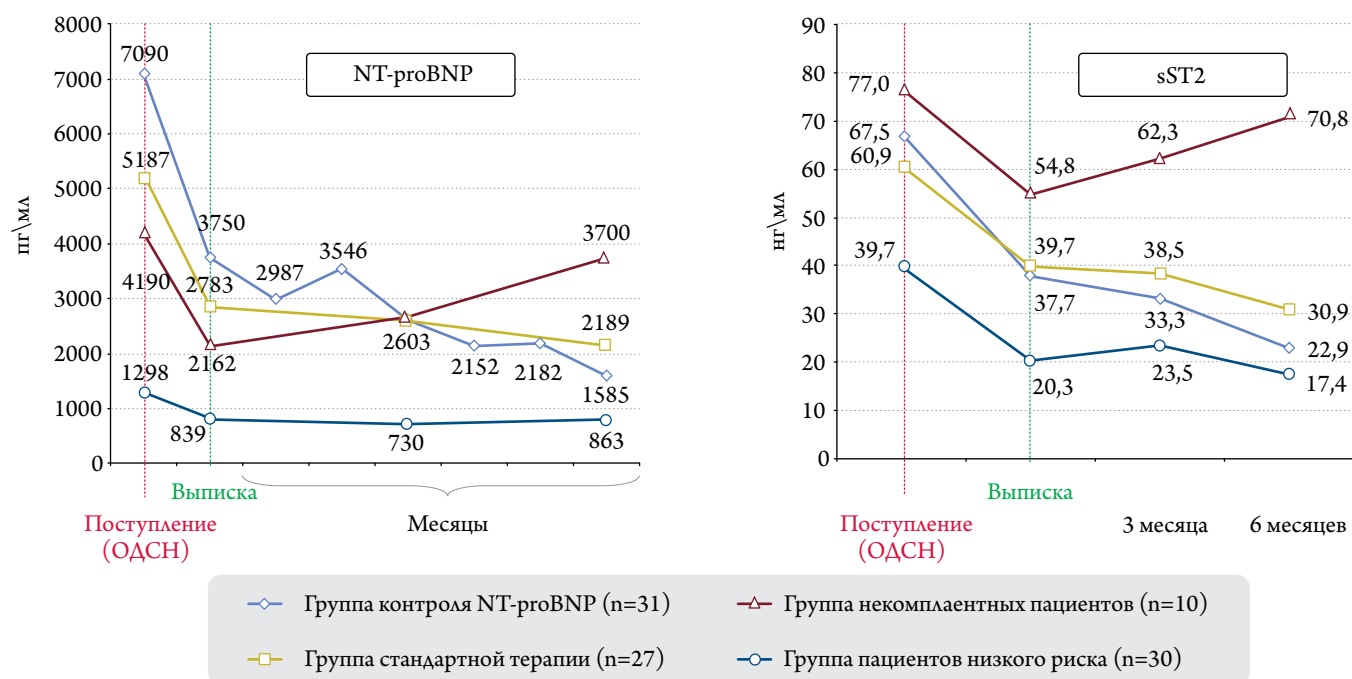


Таблица 5. Корреляционные связи между изменением Δ (%) концентрации биомаркеров и клинко-функционального состояния, качества жизни и ЭхоКГ параметров за 6 месяцев наблюдения

Показатель, Δ (%)	ФК СН	ШОКС	MLHFQ	ТШХ	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ФВ ЛЖ	Е/Е'
NTproBNP	,508**	,634**	,596**	-0,576**	,371**	,489**	-,678**	,491**
sST2	,522**	,646**	,593**	-,456**	,356*	,346**	-,598**	,559**
копептин	,519**	,551**	,715**	-,551**	,449**	,574**	-,754**	,648**
вчТрТ	,252	,405**	,552**	-,318*	,352**	,403**	-,244	,219
Галектин-3	,475**	,327*	,380**	-,387**	,199	,301*	-,392**	,468*
NGAL	,310*	,140	,363**	-,232	,399**	,419*	-,232	,027

Достоверность: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$. Δ (%) – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения; КЖ – качество жизни; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН; ТШХ – тест 6-мин ходьбы.

протокола (регулярность визитов и необходимость активной титрации доз лекарственных препаратов). В этой связи после проведенного анализа нами была выделена дополнительная группа больных высокого риска (3), не соблюдавших требования протокола лечения ($n=10$). В нее вошли как пациенты из группы МКНП ($n=3$), так и больные из группы стандартной терапии ($n=7$). Кроме того, по одному пациенту из 1-й и 2-й групп отказались от участия в исследовании практически сразу после рандомизации и были исключены нами из дальнейшего анализа. Контрольную группу ($n=30$) составили пациенты низкого риска, которые при выписке из стационара после компенсации симптомов СН имели концентрацию NT-proBNP менее 1400 пг/мл. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Основные результаты исследования с изложением вариантов проводимого лечения в зависимости от группы

пациентов, оценкой влияния терапии на клинко-функциональное состояние и качество жизни, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, были представлены ранее в статье «Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных с ХСН из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты» [8].

Данная публикация посвящена анализу изменения активности современных биомаркеров у больных в различных группах терапии при длительном наблюдении.

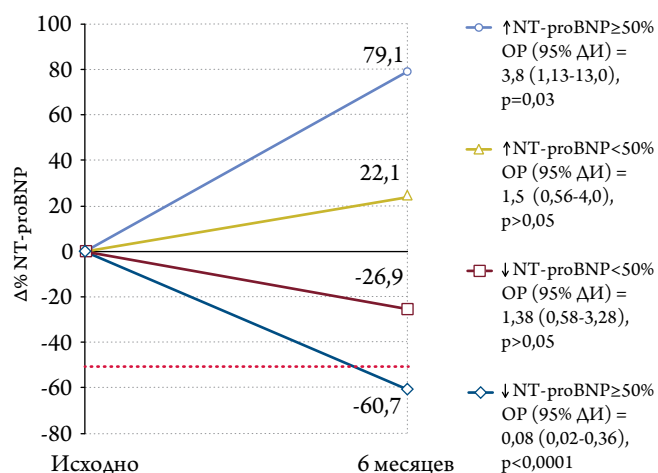
На момент компенсации симптомов СН у больных высокого риска было выявлено значимое снижение активности NT-proBNP до 3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл [$\Delta\%=-36,6\%$] в группе МКНП; до 2783,0 (2021,5; 4827,5) пг/мл [$\Delta\%=-40,8\%$] в группе стандартной терапии и до 2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл [$\Delta\%=-46,4\%$] у некомплаентных пациентов ($p=0,92$ между группами).

Таблица 6. Структура сердечно-сосудистых событий у больных СН высокого и низкого риска

СС события	Группа мониторингирования NT-proBNP (n=31)	Группа стандартной терапии (n=27)	Группа больных, не соблюдавших протокол лечения (n=10)	Пациенты группы низкого риска (n=30)	p*	p**	p***
Общее количество СС событий	10 (32%)	24 (88,9%)	11 (110%)	6 (20%)	0,002	0,003	p>0,05
Смерть по СС причине	4 (13%)	10 (37%)	2 (20%)	2 (6,6%)	0,033	p>0,05	p>0,05
Первая госпитализация из-за декомпенсации СН	4 (13%)	10 (37%)	7 (70%)	3 (10%)	0,019	0,002	p>0,05
Общее количество повторных госпитализаций из-за СН	4 (13%)	14 (51,8%)	8 (80%)	4 (13,3%)	0,025	0,007	p>0,05
Ухудшение СН (в/в диуретик)	2 (6,5%)	3 (11%)	2 (20%)	1 (3%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Успешная реанимация	-	1 (3,7%)	-	-	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* – для различий между группой мониторингирования концентрации NT-proBNP и группой стандартной терапии; ** – между тремя группами высокого риска; *** – между группой мониторингирования концентрации NT-proBNP и группой пациентов низкого риска.

Рис. 3. Риск развития СС событий у больных после декомпенсации СН в зависимости от изменения концентрации NT-proBNP (наблюдение 10,5±2,1 месяца)



Влияние терапии на изменение концентраций биомаркеров у больных ХСН высокого риска

Результаты исследования нейрогормонального профиля у больных высокого риска представлены в таблице 3. В результате лечения в группе контроля NT-proBNP происходило значимое снижение концентраций практически всех исследуемых биомаркеров. Наиболее значимым через 6 месяцев наблюдения было изменение уровня NT-proBNP, составившее в итоге -53,0% (Δ) [с 3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл до 1585,5 (976,6; 2742,5) пг/мл, $p=0,001$], а также концентрации sST2 и копептина. В итоге у 74% больных этой группы удалось добиться целевого снижения концентрации NT-proBNP $\geq 50\%$ от исходного уровня.

У больных в группе стандартной терапии снижение маркеров было выражено в гораздо меньшей степени и достоверным только для уровня NT-proBNP [с 2783,0 (2021,5; 4827,5) до 2189,0 (1954,0; 3688,5) пг/мл, (Δ)=-10,2%),

$p=0,037$] и sST2, что статистически значимо ($p<0,001$) отличалось от степени снижения этих маркеров у больных в группе мониторингирования NT-proBNP.

В то же время в группе пациентов, не соблюдавших полностью требования протокола, регистрировалось выраженное повышение концентрации всех исследуемых биомаркеров за 6 месяцев наблюдения. Максимально выраженным было изменение уровня NT-proBNP [с 2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл до 3700,5 (2470,0; 8340,5) пг/мл (Δ)=47,9%) $p=0,018$]; также критериев статистической значимости достигали изменения концентрации sST2 и галектина-3 (рис. 1, табл. 3).

Важно подчеркнуть, что исходно при выписке из стационара больные из 3-х групп высокого риска не имели достоверных отличий по средним концентрациям копептина, галектина-3, вчТрТ и NGAL. Однако нами были зафиксированы выраженные межгрупповые различия по исходному уровню NT-proBNP и sST2. Наиболее высокие концентрации NT-proBNP были у пациентов группы МКНП [3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл], в то время как у некомплаентных требованиям протокола больных концентрации НУП при выписке из стационара были наиболее низкими [2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл]. В то же время у больных 3-й группы при относительно низких концентрациях NT-proBNP был зафиксирован значимо более высокий уровень sST2 по сравнению с двумя другими группами наблюдения, (табл. 3) что в итоге могло негативно влиять на клинические исходы больных этой группы в нашем исследовании (рис. 2).

К концу периода наблюдения именно у некомплаентных пациентов были зафиксированы наиболее высокие значения не только sST2, но и NT-proBNP, и именно эти больные имели наиболее высокую частоту развития различных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

У пациентов низкого риска статистически значимого изменения концентраций NT-proBNP, sST2, копептина,

галектина-3, вчТрТ и NGAL за период наблюдения зарегистрировано не было (табл. 4).

Взаимосвязь изменения концентраций биомаркеров с основными клиническими и функциональными показателями у больных после декомпенсации СН

При проведении корреляционного анализа наиболее сильные связи были выявлены между изменением концентраций ($\Delta\%$) NT-proBNP, копептина и sST2 и изменением показателей клинко-функционального статуса (ФК ХСН, величина пройденной дистанции при проведении 6-мин теста ходьбы, баллы по Шкале оценки клинического состояния), качеством жизни (баллы по Миннесотскому опроснику качества жизни больных ХСН) и основными ЭхоКГ параметрами, отражающими систолическую функцию ЛЖ и давление наполнения сердца (ФВ ЛЖ и Е/Е $\gg$) у больных ХСН при длительном наблюдении (табл. 5). Важно подчеркнуть, что по выраженности выявленных корреляций и копептин, и sST2, по крайней мере, не уступали существующему «золотому стандарту» NT-proBNP, в том числе и по связи этих маркеров с изменением давления наполнения сердца.

Изменение концентрации биомаркеров и клинические исходы

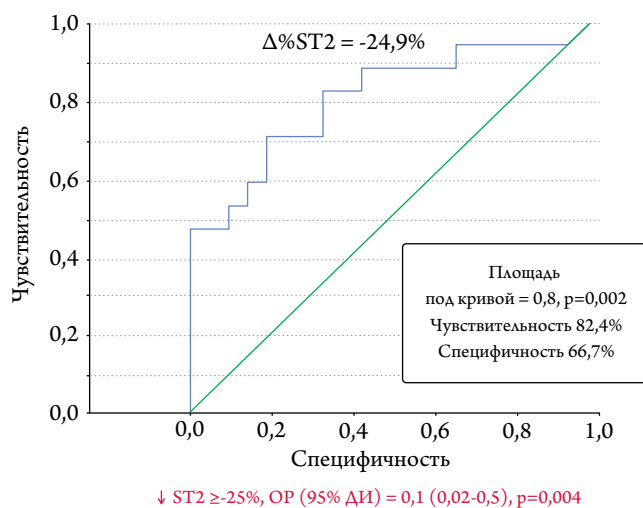
За период наблюдения ($10,5 \pm 2,1$ месяцев) достоверно меньшая частота развития эпизодов ККТ наблюдалась у пациентов в группе МКНП (32%), по сравнению с больными группы стандартной терапии (88,9%, $p=0,002$) и некомплаентными пациентами (110%, $p=0,003$) (табл. 6).

У пациентов низкого риска была зарегистрирована минимальная частота развития различных сердечно-сосудистых событий в нашем исследовании – 23% (7 у 30 больных этой группы), несмотря на тот факт, что в соответствии с протоколом исследования наблюдение за этими пациентами осуществлялось в условиях обычной амбулаторной практики и терапия оставалась без существенных изменений после перенесенной декомпенсации за весь период исследования.

Частота развития сердечно-сосудистых событий в исследовании была напрямую связана со степенью снижения концентрации биомаркеров за период наблюдения. Больные группы МКНП имели наименьший риск развития неблагоприятных клинических эпизодов при снижении уровня этого пептида $\geq 50\%$ от исходного значения при выписке из стационара (в среднем $\Delta\%$ NT-proBNP = $-60,7 \pm 8,5\%$) (ОР=0,08; 95% ДИ: 0,02–0,36; $p<0,0001$).

Важно подчеркнуть, что в случае или умеренного снижения концентрации NT-proBNP ($<50\%$, $\Delta\%$ = $-26,9 \pm 15,9\%$), или умеренного повышения уровня этого пептида ($<50\%$ ($\Delta\%$ = $+22,1 \pm 14,9\%$)) больные имели практически равный шанс развития сердечно-сосудистых событий за период

Рис. 4. Оптимальное значение изменения концентрации sST2 для снижения риска развития СС событий у больных после ОДСН через 6 месяцев наблюдения



наблюдения: соответственно ОР=1,38; 95% ДИ: 0,58–3,28 и ОР=1,5; 95% ДИ: 0,56–4,0; $p>0,05$. Однако значительное повышение концентрации биомаркера [$>50\%$ ($\Delta\%$ NT-proBNP = $+79,1$ (54,41; 114,17))] значимо увеличивало риск развития сердечно-сосудистых событий – ОР=3,8; 95% ДИ: 1,13–13,0; $p=0,03$ (рис. 3).

При анализе развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН высокого риска в зависимости от достигнутой концентрации NT-proBNP было обнаружено, что наименьший риск имели больные, у которых удалось достичь снижения концентрации NT-proBNP $<988,5$ пг/мл (нижний квартиль) через 6 месяцев лечения (ОР=0,14; 95% ДИ: 0,04–0,54; $p=0,001$). В последующем риск больных возрастал поквартально в зависимости от увеличения уровня NT-proBNP.

Также мы проанализировали изменение концентрации других маркеров у больных, достигших снижения концентрации NT-proBNP $\geq 50\%$. Наиболее интересные и показательные данные были получены в отношении изменения уровня sST2 и копептина у больных группы высокого риска. Среднее снижение ($\Delta\%$) уровня копептина у больных в этой группе составило $32,41 \pm 8,8\%$ (до 21,99 (15,7; 26,78) пмоль/л), а sST2 – $-34,03 \pm 17,6\%$ (до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл) через 6 месяцев наблюдения. Дальнейший анализ показал, что значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных в исследовании удавалось достичь только при снижении концентрации sST2 более чем на 24,9% ($\Delta\%$) к концу наблюдения (ОР=0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5; $p=0,004$) (рис. 4). В то же время пациенты с недостаточной степенью снижения sST2 (менее 24,9%) или имевшие через 6 месяцев лечения значение sST2 ≥ 30 нг/мл или копептина $\geq 28,0$ пмоль/л были подвержены наиболее высокому риску развития сердечно-сосудистых событий: ОР=5,3; 95% ДИ: 1,27–21,97; $p=0,025$ и ОР=4,9;

95% ДИ: 1,24–19,2; $p=0,02$ соответственно. Отрезные значения для галектина-3 и NGAL не имели статистической ценности.

Обсуждение

Целью настоящей работы явилось исследование изменения активности современных биомаркеров у больных СН при длительном лечении после перенесенной ОДЧН. Больные наблюдались в различных группах в рамках протокола, исследовавшего возможности проведения амбулаторной терапии этой тяжелой категории пациентов под контролем NT-proBNP. Основные результаты этого исследования были опубликованы ранее [8].

В рамках данной публикации мы проанализировали важнейший фрагмент нашей работы, оценивавший влияние различных вариантов терапии в этом исследовании на изменение концентрации новых биомаркеров СН: sST2, копептин, вчТрТ, галектин-3 и NGAL. Выбор данных биомаркеров был обусловлен тем, что дополнительно к NT-proBNP каждый исследуемый маркер отражает изменения в определенных звеньях патологических процессов, имеющих место при СН: sST2 – воспаление, фиброз миокарда, миокардиальный стресс; копептин – активность системы аргинин-вазопрессин (отежный синдром); галектин – фиброз и ремоделирование миокарда; вчТрТ – повреждение кардиомиоцитов; NGAL – появление или усугубление нарушения функции почек.

Изменение концентраций данных маркеров может косвенно свидетельствовать о степени прогрессирования или, наоборот, уменьшении патологического процесса у больных СН, что было четко продемонстрировано в нашем исследовании. Проведенный корреляционный анализ показал, что изменение клинико-функционального статуса, качества жизни и основных ЭхоКГ параметров, отражающих систолическую функцию ЛЖ и давление наполнения сердца (ФВ ЛЖ и E/E_с), за период наблюдения наиболее тесно было связано с изменением активности трех биомаркеров: NT-proBNP, sST2 и копептина. Полученные нами данные в значительной степени дополняют и объясняют более ранние наши и зарубежные публикации и исследования, которые показали, что именно эти три биомаркера имеют важнейшее значение в стратификации риска и определении прогноза больных СН [6, 9–12]. Причем согласно результатам нашего анализа, посвященного прямому сопоставлению возможностей этих трех биомаркеров, оказалось, что по сравнению с копептином и стандартной клинико-биохимической моделью (включающей значения NT-proBNP) sST2 является более сильным предиктором наступления сердечно-сосудистой смерти/госпитализации из-за СН у больных после декомпенсации СН при кратко- (90 дней), средне- (180 дней) и долгосрочном наблюдении [16].

Но определение исходного риска лишь позволяет нам выделить пациентов, требующих более пристального наблюдения и лечения в будущем. Если биомаркер используется также и для оценки эффективности проводимого лечения, практикующий врач должен иметь четкое представление о необходимом уровне снижения концентрации этого маркера в результате проводимой терапии, который должен свидетельствовать об успешности или неуспешности проводимых лечебных мероприятий и переходе пациента из группы высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в группу более низкого риска наступления этих нежелательных событий.

Важнейшей задачей этого протокола являлось определение отрезных значений нового биомаркера, помимо классического NT-proBNP, который мог бы в последующем быть использован для контроля эффективности проводимой терапии у больных СН. Актуальность поиска нового биомаркера для больных СН диктуется в первую очередь тем, что такие классические НУП, как BNP и NT-proBNP, имеют широкий спектр ограничений, затрудняющих интерпретацию результатов их определения. Хорошо известно, что концентрации BNP и NT-proBNP зависят от функции почек, ИМТ, возраста и пола, выраженной интра- и межиндивидуальной вариации, также при их определении необходимо учитывать наличие так называемой «серой зоны» [17–21]. В этой связи не случайно, что в нашем исследовании уменьшения риска развития ККТ можно было ожидать только в случае снижения концентрации NT-proBNP $\geq 50\%$ через 6 месяцев активного лечения пациентов после ОДЧН. В то же время больные, имевшие менее выраженное как снижение, так и повышение концентрации пептида в исследовании, фактически достоверно не отличались по риску развития декомпенсации/госпитализации/смерти в нашем протоколе. В других аналогичных исследованиях необходимый процент снижения уровня пептида по сравнению с исходными значениями для снижения риска развития смерти/декомпенсации больных СН также составлял не менее 30–40 [7, 22]. С другой стороны, отсутствие необходимого влияния на снижение концентрации NT-proBNP было общим характерным моментом для всех отрицательных или нейтральных исследований, использовавших контроль НУП при принятии решения в процессе лечения больных ХСН. Такие исследования, как BATTLESCARRED, STARBRITE, PRIMA, SIGNAL-HF, UPSTEP отличались именно этим – недостаточным снижением концентрации НУП, не выходявшим за пределы не только референсной, но даже интраиндивидуальной вариабельности пептида [22–26].

Важность выраженного снижения активности НУП также была ранее продемонстрирована в «классическом» исследовании Val-HeFT при лечении больных стабильной ХСН [27, 28]. Согласно результатам этого масштабного

исследования, наименьший риск смерти (13,6%) был зарегистрирован в группе пациентов, имевших более чем 45%-е снижение концентрации BNP в ходе исследования. В двух промежуточных квартилях (изменение концентрации BNP от -13% до -45% и от -13% до +30%) смертность была практически одинакова и составляла соответственно 15,5 и 15,1%, что напрямую соотносится и с результатами нашего протокола.

Помимо всех отмеченных выше недостатков, присущих НУП, BNP отличается от NT-proBNP еще более выраженными индексами вариабельности (референсная вариабельность доходит до 138%, а индекс индивидуальности составляет 1,11 [19]), что, по нашему мнению, послужило одной из важнейших причин неуспешности всех ранее проведенных протоколов, в которых данный маркер использовался в качестве ориентира при лечении больных ХСН. Принимая во внимание также и факт появления комбинированных блокаторов рецепторов неприлизина/ангиотензина, BNP на сегодняшний день не может быть рекомендован для контроля эффективности лечения больных СН.

Как показали результаты нашего протокола, из 6 исследованных новых биомаркеров, помимо NT-proBNP, изменение концентраций копептина и sST2 было наиболее тесно связано с изменением клинического и функционального статуса, качества жизни, а также наиболее важных ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении и лечении. Учитывая данные ранее проведенных клинических исследований, а также результаты наших работ, показавших превосходство sST2 над копептином при их прямом сопоставлении при оценке риска больных СН после перенесенной ОДЧН [16, 29], наибольшего внимания заслуживал анализ возможности использования растворимого ST2 рецептора также и для контроля эффективности проводимого лечения. Целесообразность такого выбора обусловлена и тем, что sST2 не только не уступал, но и несколько превосходил NT-proBNP при оценке прогноза больных СН при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации [6].

Более того, как свидетельствуют результаты настоящего исследования, исходно больные 3-х групп наблюдения не имели существенных отличий по средним концентрациям копептина, галектина-3, vчTrpT и NGAL, но не по уровню NT-proBNP и sST2. При выписке из стационара после ОДЧН значимо более высокие концентрации NT-proBNP были выявлены у пациентов группы МКНП (3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл), особенно по сравнению с больными, некомплаентными требованиям протокола (2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл). В то же время при исходно низких концентрациях NT-proBNP, позволявших предполагать наличие наиболее благоприятного прогноза у больных 3-й группы после выписки из стационара, эти же пациенты имели парадоксально высокий уровень sST2 (54,8 (35,8; 68,2) нг/мл),

существенно превышавший значения пептида у больных 2-х других групп наблюдения (соответственно 37,7 (23,9; 58,2) нг/мл и 39,7 (28,7; 51,3) нг/мл). В итоге этот факт мог сыграть ключевую роль в развитии негативного сценария наступления клинических исходов у некомплаентных больных при длительном наблюдении. Через 6 месяцев лечения именно в группе некомплаентных пациентов были зафиксированы наиболее высокие значения не только sST2, но и NT-proBNP, и именно эти больные имели наиболее высокую частоту развития различных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, полученные нами результаты наглядно подтверждают концепцию, согласно которой sST2 значительно дополняет и расширяет возможности NT-proBNP в стратификации риска больных СН [6, 9, 10].

Также важными аргументами возможного выбора в будущем sST2, как потенциально более оптимального маркера эффективности лечения больных СН и низкой ФВ ЛЖ по сравнению с NT-proBNP, являются следующие: sST2 гораздо менее зависим по сравнению с НУП от функции почек, ИМТ, имеет несопоставимо более низкую, нежели чем NT-proBNP интраиндивидуальную (11 против 33%) и референсную (30 против 92%) вариабельность, а также индекс индивидуальности (0,25 против 0,92) [30–33].

Как следует из полученных нами результатов, для снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении больных после ОДЧН необходимо добиваться уменьшения концентрации sST2 более чем на 24,9% к 6-му месяцу лечения. Эта цифра близка по значению к референсной биологической вариабельности маркера, и значительно превышает его интраиндивидуальную вариабельность [30, 31], а также отличается от значения в ранее проведенных работах, оценивавших степень снижения sST2 за время госпитализации больных ОДЧН в сопоставлении с их прогнозом при последующем наблюдении. В исследовании PARADIGM-HF оценивалось изменение концентраций sST2 у больных на фоне терапии эналаприлом или сакубитрил/валсартаном через 1 и 8 месяцев наблюдения. Несмотря на относительно небольшое изменение (-7% и -5%), sST2 оказался независимым предиктором развития нежелательных сердечно-сосудистых событий при наличии линейной зависимости между изменением концентрации этого маркера и прогнозом больных СН [13]. Результаты клинического исследования TRIUMPH подтверждают данные протокола PARADIGM-HF о том, что серийное измерение sST2 независимо от NT-proBNP служит предиктором развития смерти/декомпенсации/госпитализации больных на протяжении года после ОДЧН. Характер изменения кривой концентрации маркера имел ключевое значение, и «U» – кривая, как и в нашем исследовании, ассоциировалась в подавляющем процен-



КОНГРЕСС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019



НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019



СПЕЦИАЛИСТЫ НАИБОЛЕЕ ПОПУЛЯРНЫ



те случаев с негативным сценарием развития различных нежелательных событий [14].

В исследовании PROTECT также анализировалось серийное изменение концентрации sST2 при длительном наблюдении, однако поиска отрезного значения не проводилось. Тем не менее было показано, что лучший прогноз имели пациенты со снижением значений уровня пептида, превышавших его биологическую вариабельность (то есть более 30%) [15]. Важно подчеркнуть, что результаты этого протокола находятся в полном соответствии с нашими данными: у пациентов, имевших снижение концентрации NT-proBNP $\geq 50\%$ и, как следствие, минимальный риск развития ККТ, к концу периода наблюдения снижение значений sST2 составило 34% [до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл].

Самое удивительное, что наши результаты по необходимости степени снижения концентрации sST2 при длительном наблюдении практически совпадают с результатами более раннего протокола Bayés-Genís A. с соавт. В своем исследовании авторы этой работы показали, что для достижения благоприятного прогноза при длительном наблюдении было необходимо достичь минимум 25%-го снижения концентрации sST2 через 2 недели после выписки пациента из стационара после ОД СН [34] – практически 100%-е совпадение с результатами нашего исследования, которые свидетельствуют о необходимости достижения аналогичной степени снижения активности этого маркера через 6 месяцев лечения больных после декомпенсации СН.

Заключение

Среди современных биомаркеров изменение концентраций NT-proBNP, sST2 и копептина наиболее точно отра-

жает изменение клинического, функционального статуса, качества жизни и ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении.

Частота развития сердечно-сосудистых событий (смерти/декомпенсации/госпитализации) у больных после ОД СН напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации биомаркеров. Наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных после перенесенной декомпенсации наблюдается при снижении концентрации NT-proBNP $\geq 50\%$ от исходного уровня при выписке из стационара (ОР=0,08; 95% ДИ: 0,02–0,36; $p<0,0001$). Значимого увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий следует ожидать только при значительном повышении концентрации NT-proBNP $>50\%$ (ОР=3,8; 95% ДИ: 1,13–13,0; $p=0,03$).

Для снижения риска смерти/декомпенсации/госпитализации при длительном наблюдении больных СН необходимо добиваться снижения концентрации sST2 более чем на 24,9% от исходного уровня (ОР=0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5; $p=0,004$). Пациенты с недостаточной степенью снижения sST2 (менее чем 24,9%) или превышением значений sST2 ≥ 30 нг/мл через 6 месяцев лечения после ОД СН имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов не заявлен.

*Выражаем благодарность всем сотрудникам
Отдела заболеваний миокарда и СН ФГБУ
«НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
- Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(5):407–13. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
- Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(3):239–48. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(10):1076–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
- Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Насонова С. Н., Масенко В. П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58. [Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Nasonova S. N., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48–58.]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58
- Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
- Скворцов А. А., Кошкина Д. Е., Нарусов О. Ю., Протасов В. Н., Масенко В. П., Терещенко С. Н. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. *Кардиология*. 2016;56(7):25–38. [Skvortsov A. A., Koshkina D. E., Narusov O. Yu., Protasov V. N., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Therapy of High Risk Patients After Decompensation of Heart Failure Under NT-proBNP Control. Main Results. *Kardiologiya*. 2016;56(7):25–38.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.7.25-38
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart

- Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
10. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
11. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(1):42–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.004
12. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP et al. Plasma Copeptin Levels and Prediction of Outcome in Heart Failure Outpatients: Relation to Hyponatremia and Loop Diuretic Doses. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(5):351–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.019
13. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang L-M, Solomon SD et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
14. Van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026
15. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
16. Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Осмоловская Ю. Ф., Кузнецова Т. В. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;17(9):20–33. [Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Osmolovskaya Yu. F., Kuznetsova T. V., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiia*. 2017;57(9):20–33.]. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10028
17. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA
18. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
19. Wu AHB, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):628–31. PMID: 12943894
20. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):859–67. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
21. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
22. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U, on behalf of the UP-STEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1096–103. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr078
23. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;55(1):53–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.095
24. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure - SIGNAL-HF (Swedish Intervention study – Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1300–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq169
25. Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):2090–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.030
26. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM et al. The STARBRITE Trial: A Randomized, Pilot Study of B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(8):613–21. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.012
27. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278–83. PMID: 12628948
28. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(12):997–1003. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.069
29. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(9):714–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.002
30. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1–2):33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
31. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *American Heart Journal*. 2013;165(6):995–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
32. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005
33. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
34. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés Chávarri M et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Revista Española De Cardiología*. 2010;63(10):1171–8. PMID: 20875357

Материал поступил в редакцию 08/09/2018

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГОВ И ГЕРИАТРОВ И ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ

Рабочая группа по подготовке текста:

Орлова Я. А.¹ (со-председатель), Ткачёва О. Н.² (со-председатель),
Арутюнов Г. П.³, Котовская Ю. В.³, Лопатин Ю. М.⁴, Мареев В. Ю.¹,
Мареев Ю. В.⁵, Рунихина Н. К.², Скворцов А. А.⁶, Стражеско И. Д.¹, Фролова Е. В.⁷

¹ – «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10,

² – ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ «РГНКЦ», 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16,

³ – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

⁴ – ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ РФ, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,

⁵ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

⁶ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

⁷ – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Ключевые слова: пожилые, ХСН, гериатрия, «хрупкость», паллиативная помощь

Ссылка для цитирования: Орлова Я. А., Ткачёва О. Н., Арутюнов Г. П., Котовская Ю. В., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(S12):42–72

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS. EXPERT OPINION OF THE SOCIETY OF EXPERTS IN HEART FAILURE, RUSSIAN ASSOCIATION OF GERONTOLOGISTS, AND EUROASIAN ASSOCIATION OF THERAPISTS

Workgroup for text preparation:

Orlova Ia. A.¹ (Co-Chairman), Tkacheva O. N.² (Co-Chairman),
Arutyunov G. P.³, Kotovskaya Yu. V.³, Lopatin Yu. M.⁴, Mareev V. Yu.¹,
Mareev Yu. V.⁵, Runihina N. K.², Skvortsov A. A.⁶, Strazhesko I. D.¹, Frolova E. V.⁷

¹ – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192,

² – Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology

Clinical Research Center, 1st Leonova str. 16, Moscow 129226,

³ – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

⁴ – Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd 400131,

⁵ – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990

⁶ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,

⁷ – I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya 41, St.-Petersburg 191015

Keywords: seniors, CHF, geriatrics, “fragility”, palliative care

For citation: Orlova Ia. A., Tkacheva O. N., Arutyunov G. P., Kotovskaya Yu. V., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu. et al.

Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiia. 2018;58(S12):42–72

Комитет экспертов: Беленков Юрий Никитич, Ардашев Андрей Вячеславович, Беграмбекова Юлия Леоновна, Виллеваальде Светлана Вадимовна, Галявич Альберт Сарварович, Гарганеева Алла Анатольевна, Гендлин Геннадий Ефимович, Гиляревский Сергей Руджерович, Глезер Мария Генриховна, Драпкина Оксана Михайловна, Дупляков Дмитрий Викторович, Кобалава Жанна Давидовна, Козиолова Наталья Андреевна, Коротеев Алексей Васильевич, Никифоров Виктор Сергеевич, Остапенко Валентина Сергеевна, Перепеч Никита Борисович, Середенина Елена Михайловна, Ситникова Мария Юрьевна, Скибицкий Виталий Викентьевич, Тарловская Екатерина Иосифовна, Фомин Игорь Владимирович, Чесникова Анна Ивановна, Шарашкина Наталья Викторовна.

Цель настоящего документа – заполнить пробелы доказательной медицины в вопросах ведения пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста на основе анализа современных знаний и обобщенного опыта.

Основные принципы диагностики и лечения ХСН изложены в Российских рекомендациях [1]. Представляемый документ содержит только концептуальные подходы и практические рекомендации по ведению пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста. Он адресован ученым, планирующим и выполняющим исследования в области кардиологии и гериатрии, врачам, проходящим обучение в рамках непрерывного медицинского образования, аспирантам и ординаторам.

1. Введение

Наблюдаемое в последние десятилетия увеличение абсолютного числа пациентов с ХСН связывают с ростом распространенности ФР, в первую очередь СД и ожирения, а также с увеличением численности пожилого населения [2, 3]. По данным популяционных исследований, встречаемость ХСН экспоненциально увеличивается с возрастом [4], что в значительной степени обусловлено снижением риска смерти в более молодом возрасте и успехами в лечении как ССЗ, являющихся причиной ХСН, так и самой ХСН. В США ХСН страдают 10 из 1000 человек старше 65 лет, а общее число пациентов пожилого и старческого возраста с этой патологией достигает 6 млн [5]. Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10% [6–10]. За последние десятилетия больные ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с $64,0 \pm 11,9$ лет (1998 год) до $69,9 \pm 12,2$ лет (2014 год). Более 65% больных ХСН приходится на возрастные группы старше 60 лет [6, 11, 12].

Диагностика и лечение ХСН являются непростыми задачами для клиницистов, особенно когда речь идет о пожилых людях с многочисленными заболеваниями и полипрагмазией [13]. Диагностируемые, как правило, у таких пациентов ИБС, фибрилляция предсердий, СД 2 типа, артрит, хроническая болезнь почек, а также тревожно-депрессивные расстройства требуют назначения нескольких лекарственных препаратов. Однако отличия ведения пожилых пациентов с ХСН от более молодых определяются не только мультиморбидностью, но и в значительной степени гериатрическим контекстом [14]. В исследовании, включившем более 62000 пациен-

тов с ХСН (средний возраст – 79,6 лет), было показано, что деменция и ограничения двигательной активности независимо связаны с краткосрочной и долгосрочной смертностью этой категории больных и превосходят по своему влиянию на прогноз СД, артериальную гипертензию (АГ) и онкологические заболевания [15].

Сердечная недостаточность в качестве независимого фактора включена в алгоритм оценки прогноза людей пожилого и старческого возраста (*Приложение 1*) [16] и фактически рассматривается многими экспертами как гериатрический синдром [17].

Особое социальное значение приобретает проблема профилактики и лечения ХСН, особенно в связи с тем, что люди, находящиеся в настоящее время в среднем возрасте, имеют очень высокий риск развития СН в течение предстоящей жизни. По данным Chicago Heart Association Detection Project and the Cardiovascular Health Study, в возрасте 45 лет у белых мужчин он составляет 30–42%, у белых женщин от 32 до 39% [18]. В 2010 году американскими экспертами годовая стоимость лечения ХСН была оценена в 40 млрд долларов, почти половина из которых была потрачена на стационарную помощь [19]. ХСН указана в качестве основного диагноза для 1 млн случаев госпитализации и является причиной около 60 тыс. смертей в год в США [5]. Смертность от ХСН увеличивается с возрастом, составляя для 60-летних 7,4% за 1 год и 24,4% за 5 лет, а для 80-летних 19,5 и 54,4% соответственно. За последние 20 лет смертность от ХСН в популяции в целом уменьшилась, однако среди пациентов пожилого и старческого возраста улучшение выживаемости было незначительным [20–23]. При этом большинство клинических рекомендаций в мире практически не затрагивает проблему ведения этой категории больных. Это связано с очевидным недостатком доказательной базы, обусловленным низкой представленностью людей старших возрастных групп (старше 75–80 лет) в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Около 30% РКИ не включали людей старческого возраста, в РКИ же с включением пациентов 80 лет и старше их доля составляла не более 15% участников [24].

В реальной клинической практике «особый подход» к ведению пациентов пожилого и старческого возраста зачастую сводится к назначению меньших доз лекарственных препаратов, имеющих доказательства эффективности у более молодых пациентов, и практически полный отказ от физической реабилитации. Потребность

изменить сложившуюся ситуацию стала поводом к написанию данного документа.

2. Особенности этиологии и патогенеза ХСН у пациентов старших возрастных групп

Хроническая СН – это патофизиологический синдром, который является следствием целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы или других причин. В целом этиология СН аналогична у пациентов разного возраста, но у пожилых людей она чаще всего многофакторна. Наиболее часто в старших возрастных группах к ХСН приводят ИБС, АГ, СД и их сочетание [25]. Кроме того, нередко к развитию или усугублению ХСН могут привести фибрилляция предсердий и развивающиеся в пожилом и старческом возрасте дегенеративные пороки сердца. По разным данным, около 3% людей старше 75 лет имеют умеренный или выраженный аортальный стеноз [26, 27]. Этиологический подход имеет большое значение для вторичной профилактики ХСН. Так, коррекция патологии клапанов или уровня АД может замедлить скорость прогрессирования заболевания и улучшить прогноз. Необходимо также помнить, что с возрастом увеличивается распространенность таких ФР ХСН, как СД и ожирение [2, 3], и их коррекция даже в ограниченном пределе может значительно снизить число страдающих ХСН [28].

Особенности патогенеза ХСН в пожилом и старческом возрасте обусловлены комбинацией причин. У этой категории больных она является не только осложнением ССЗ, но и следствием структурно-функциональных изменений органов и тканей организма в результате естественного старения. Возраст-ассоциированные изменения сердечно-сосудистой системы связаны со снижением ответа на β -адренергическую стимуляцию, нарушением диастолического наполнения ЛЖ, увеличением постнагрузки на фоне ригидности магистральных артерий, дисбалансом сердечно-сосудистого сопряжения. На клеточном уровне они включают митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, аномальный обмен кальция, хроническое воспаление, изменения межклеточного матрикса, укорочение теломер, снижение способности к репарации ДНК [29]. Эти структурные и функциональные изменения нарушают устойчивость организма к физиологическому (например, физическая нагрузка) и патологическому стрессу (например, ишемия, АГ, гипervолемия при увеличении соли в диете или в/в введении жидкости). Снижение сердечно-сосудистого резерва выражается в уменьшении пикового потребления кислорода при кардиопульмональном тестировании до 10% за каждые следующие 10 лет жизни [30–32].

Кроме того, особенности течения ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста определяются значительными изменениями в других органных системах,

которые прямо или косвенно влияют на ее развитие и/или лечение. С возрастом происходит снижение скорости клубочковой фильтрации, а «стареющая почка» менее способна поддерживать внутрисосудистый объем и гомеостаз электролитов. Старение также связано с многочисленными изменениями со стороны дыхательной системы, которые уменьшают респираторный резерв. Некоторые из этих эффектов, такие как несоответствие соотношения вентиляция/перфузия (V/Q) или нарушения дыхания во время сна, могут вносить непосредственный вклад в развитие СН, приводя к гипоксемии или легочной гипертензии. Другие изменения уменьшают способность легких компенсировать снижение минутного объема сердца, увеличивая дыхательный объем и минутную вентиляцию, тем самым способствуя ощущению одышки. Связанные с возрастом изменения функции нервной системы включают нарушенный механизм жажды, который может способствовать обезвоживанию и сокращению объема внутрисосудистой жидкости у пациентов, получающих диуретики; снижению способности ауторегуляторных механизмов центральной нервной системы поддерживать перфузию головного мозга при изменениях системного АД. Последний эффект может усугублять нарушение когнитивных функций. Старение также связано с широкими изменениями рефлекторных реакций. Например, нарушение чувствительности каротидных барорецепторов к острым изменениям АД само по себе может привести к ортостатической

Таблица 1. Факторы, способствующие декомпенсации кровообращения

Избыток в диете натрия
Избыточный прием жидкости
Алкоголь
Ятрогенная перегрузка объемом (например, при внутривенных инфузиях)
Аритмии • Фибрилляция предсердий • Желудочковые аритмии • Брадиаритмии
Сопутствующие заболевания • Лихорадка • Инфекции, особенно пневмония или сепсис • Гипертиреоз или гипотиреоз • Анемия • Почечная недостаточность • Дефицит тиамина • Легочная эмболия • Гипоксемия на фоне хронических заболеваний легких • Неконтролируемая гипертензия
Прием лекарственных препаратов • Нестероидные противовоспалительные препараты • Кортикостероиды • Эстрогены - и др.

гипотензии или обмороку и, кроме того, подобный риск может дополнительно усугубляться приемом ряда лекарственных средств, используемых для лечения ХСН.

Учитывая низкую устойчивость к стрессу пациентов пожилого и старческого возраста, крайне важно выявлять и предотвращать появление факторов, которые могут дестабилизировать их состояние и способствовать декомпенсации кровообращения (табл. 1). Наиболее часто это несоблюдение режима приема лекарственных препаратов и/или диеты. У госпитализированных пациентов ятрогенная перегрузка объемом (например, в периперационный период) также может явиться пусковым механизмом обострения СН.

3. Диагностика СН

Сердечная недостаточность может быть трудна для диагностики у пациентов старшего возраста с множественными сопутствующими заболеваниями и смазанными или неспецифическими симптомами. Таким образом, первая задача, стоящая перед врачом – установить, присутствует ли СН как таковая.

Как известно, ХСН характеризуется комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, сердцебиение, ортопноэ, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Пожилые больные ХСН часто предъявляют нетипичные жалобы – раздражительность, бессонница, общее недомогание [33].

Симптомы ХСН и данные объективного обследования у лиц старших возрастных групп часто варьируют из-за возрастных изменений и коморбидной патологии, тем не менее диагностические критерии заболевания для них не меняются. В Европейских и Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2016 года принят общий диагностический алгоритм, основанный на предположении о наличии ХСН. Симптомы и признаки ХСН в комбинации с низкой ФВ ЛЖ (<40%) являются достаточными для установки диагноза. Если ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, то для верификации диагноза необходимы исследование содержания в крови натрийуретических гормонов (BNP и/или NTproBNP) и выявление структурных изменений сердца и/или диастолической дисфункции [1, 34].

В контексте гериатрической практики необходимо иметь в виду, что основной причиной одышки и ортопноэ у пожилого человека может быть не только ХСН, но и хроническая болезнь легких, пневмония или эмболия легочной артерии. Точно так же усталость и снижение физической нагрузки могут быть вызваны анемией, гипотиреозом, депрессией или физической детренированностью. С другой стороны, многие пожилые люди

современный диуретик
Тригрим®
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrihin.ru

приписывают начальные проявления одышки, сердцебиения или усталости своему возрасту и не предъявляют жалоб активно. Возраст-ассоциированное снижение физической активности не способствует раннему выявлению функциональных ограничений. К задержке диагностики может привести и затруднение сбора анамнеза из-за нарушений памяти.

Пароксизмальное ночное диспноэ (ПНД) является одним из наиболее специфичных симптомов СН. Однако пожилые пациенты часто спят с приподнятым головным концом, чтобы избежать одышки, что может уменьшить возникновение ПНД. Поэтому подробный расспрос о том, не спит ли пациент, сидя в кресле, сколько подушек использует, а также указания на прошлые эпизоды ортопноэ или ПНД могут помочь выявить эти симптомы. Ортопноэ и ПНД – два основных критерия, использовавшихся для выявления СН во Фрамингемском исследовании. Тем не менее анализ Исследования Сердечно-сосудистого Здоровья (CHS) показал, что многие пожилые люди даже при наличии обоих этих симптомов могут не иметь СН: 7% (388/5771) пациентов в возрасте 65 лет и старше имели как ортопноэ, так и ПНД, однако лишь у 20% (76/388) пациентов с обоими этими симптомами был подтвержден диагноз ХСН [35].

Отеки нижних конечностей также не могут рассматриваться как надежный критерий ХСН у лиц пожилого и старческого возраста и, очевидно, могут иметь иные причины (например, венозная недостаточность или прием блокаторов кальциевых каналов). Кроме того, даже при наличии задержки жидкости у пожилых пациентов, проводящих большую часть времени суток в положении лежа, локализация отеков может смещаться.

У пациентов, которые не имеют признаков задержки жидкости на момент обращения, необходимо провести анализ симптомов и признаков СН в прошлом, расспросить о назначении диуретиков и реакции на них, а также о госпитализациях в связи с декомпенсацией. Оценка набухания шейных вен может дать дополнительную информацию при диагностике ХСН у пожилых людей [36]. Повышенный уровень давления в яремных венах является наиболее специфическим признаком задержки жидкости у этой категории пациентов. Правильная оценка этого параметра требует идентификации венозной пульсации в середине шеи. Для этого необходимо менять положение больного (лежа на спине – сидя), пока яремная пульсация не визуализируется [37]. Оценка гепатоягулярного рефлюкса (ГЮР) также может дать полезную информацию. Положительный ГЮР предполагает повышение давления в яремных венах на 2–3 см и сохранение его повышенным в течение примерно 10 секунд при надавливании на правый верхний квадрант живота. В одном из исследований положитель-

ный ГЮР предсказывал повышение давления в правом предсердии более 9 мм рт. ст. с высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (85%) [38]. Кроме того, оценка пульсации вен шеи и ГЮР может быть полезна при контроле за балансом жидкости в процессе лечения. В гериатрической практике ежедневный контроль веса, который является краеугольным камнем рекомендаций по оценке гипергидратации при ХСН, может быть затруднен. Пожилые пациенты с ограниченной подвижностью и нарушением зрения могут оказаться неспособными самостоятельно взвешиваться, а организовать подсчет количества выпитой и выделенной жидкости бывает крайне затруднительно, особенно у этой категории больных. Нередко положительный ГЮР выявляется у пациентов, которые имеют низкий или нормальный уровень давления в яремных венах, что может свидетельствовать о ранних признаках задержки жидкости или сохранении остаточной перегрузки жидкостью [39–42]. Необходимо помнить, что многие пожилые пациенты могут страдать и от гиповолемии вследствие чрезмерного диуреза.

Фракция выброса ЛЖ является наиболее важным тестом для диагностики и определения тактики ведения пациента с ХСН. Если нормальная ФВ не исключает диагноза ХСН, то ее снижение обладает высокой диагностической ценностью. Прогностическое значение ФВ у пожилых пациентов не так велико. В большинстве исследований смертность либо не зависела от ФВ, либо выявлялись незначительные преимущества по выживаемости у пациентов с сохраненной ФВ [43–45]. Однако величина ФВ имеет значимые терапевтические последствия: существуют доказательства эффективности целого ряда нейрогормональных блокаторов у пациентов с низкой ФВ, при этом в настоящее время отсутствуют данные о медикаментозной возможности снизить смертность больных ХСН с сохраненной ФВ. Эта проблема наиболее актуальна для пожилых пациентов, т. к. среди них преобладают больные с нормальной и промежуточной ФВ и 1/3 таких пациентов в последние годы имеет отчетливую тенденцию к росту [43].

В соответствии с российскими и европейскими рекомендациями исследование содержания в крови натрийуретических пептидов (МНУП) – BNP и NTproBNP – показано для исключения альтернативной причины одышки и определения прогноза пациентов с ХСН [1, 34]. В 2017 году эта позиция вошла и в рекомендации Американской ассоциации сердца. Предполагается использовать определение концентрации BNP и NTproBNP для скрининга лиц с повышенным риском развития СН и с целью оптимизации проводимого лечения (Класс IIa) [46]. Основанием для этого послужили проспективные когортные исследования. Во Фрамингемском исследовании МНУП, наряду

с отношением альбумин/креатинин в моче, явился ключевым биомаркером, предсказывающим развитие ХСН. Согласно данным обсервационной программы CHS (Cardiovascular Health Study) у пожилых лиц (средний возраст более 74 лет) с исходно низким риском развития ССЗ повышение концентрации NTproBNP >25% и высокочувствительного тропонина Т (hsTn-T) >50% с течением времени свидетельствует о высоком риске развития систолической дисфункции ЛЖ, ХСН и смерти по сердечно-сосудистым причинам [47].

У больных стабильной ХСН независимо от ФВ ЛЖ верхними пограничными значениями являются концентрация BNP = 35 пг/мл и концентрация NT-proBNP = 125 пг/мл [1, 34]. Причем у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) средние концентрации МНУП как правило выше по сравнению с пациентами с СНсФВ ЛЖ [48, 49]. Важно, что отрицательное предсказующее значение этих биомаркеров намного больше (0,94–0,98), нежели положительное (0,44–0,57) [48, 50–55]. В связи с этим обозначенные выше отрезные значения BNP и NT-proBNP следует использовать для исключения, но не подтверждения диагноза стабильной ХСН. Подобный диагностический подход используется и при острой декомпенсированной СН (ОДСН) – отрезные значения для BNP <100 пг/мл, и NT-proBNP <300 пг/мл исключают наличие у больных ОДСН [56, 57]. Для подтверждения диагноза ОДСН используются гораздо более высокие отрезные уровни МНУП в связи с наличием множества факторов и состояний, способных оказывать самостоятельное влияние на концентрацию этих пептидов (возраст, функция почек, ОКС, тромбоэмболия легочной артерии, мерцательная аритмия, легочная гипертензия, сепсис, ожирение, перикардит/тампонада и т.д.). Подтверждающим значением диагноза ОДСН для BNP является концентрация пептида более 400–500 пг/мл [49, 58].

Для улучшения положительной предсказывающей роли NT-proBNP выделяют пороговые уровни в зависимости от возрастной группы пациента. Для больных старше 75 лет отрезным значением, подтверждающим наличие ОДСН, является концентрация пептида, равная 1800 пг/мл [49]. Но, как и у больных стабильной ХСН, отрицательное предсказывающее значение BNP и NTproBNP выше (0,94–0,98), нежели чем положительное (0,66–0,67). Тем не менее в недавно опубликованном исследовании Sarzani R с соавт. отрезное значение NTproBNP ≥ 1800 пг/мл подтвердило свою положительную предсказывающую силу и явилось независимым предиктором госпитальной смертности (ОР=2,72; 95% ДИ: 1,48–5,02; $p=0,001$) больных старческого возраста (средний возраст $88,1 \pm 5,1$ лет), даже если причина госпитализации не была связана с ХСН [59]. Значимость использования в качестве отрезных значений более высоких

концентраций МНУП (NTproBNP ≥ 2000 пг/мл) была также продемонстрирована у больных, чей средний возраст составил 81 год [60].

Повышение концентрации BNP и NTproBNP с возрастом происходит и у мужчин, и у женщин [61]. При этом уровень этих гормонов у пожилых людей старше 75 лет (особенно женского пола) может быть в 4 раза выше в сравнении с пациентами более молодого возраста [62]. Такое повышение концентрации BNP и NTproBNP с возрастом связано как с прогрессированием сопутствующей патологии (СА, АГ, ИБС, ХОБЛ, мерцательная аритмия), так и с ухудшением функции почек. И если у больных старше 50 лет и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отрезным значением для диагноза СН является концентрация NTproBNP ≥ 900 пг/мл, то для пациентов этой же возрастной группы, но со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² отрезное значение увеличивается до 1200 пг/мл [63].

4. Синдром старческой астении («хрупкость»)

Старческая астения (СА), или «хрупкость», является одним из распространенных гериатрических синдромов, наряду с когнитивными нарушениями сенсорными дефицитами, падениями, мальнутрицией и недержанием мочи. СА встречается у пациентов с ХСН значительно чаще, чем в общей популяции, и является независимым предиктором повторных госпитализаций и смертности у этой категории больных. Примерно 20% больных ХСН соответствуют критериям «хрупкости» и около 50% имеют промежуточный фенотип («прехрупкость») [15, 64–68]. Диагностика СА должна стать неотъемлемой составляющей плана ведения пациента с ХСН пожилого и старческого возраста. От понимания гериатрического контекста в значительной степени зависит обеспечение приверженности пациентов лечению. Например, при недержании мочи и аденоме предстательной железы больные часто самостоятельно отменяют мочегонные препараты.

Низкая приверженность к лечению чаще встречается среди пожилых пациентов. Одной из основных причин несоблюдения режима терапии у этой категории больных считается нарушение коммуникации с медицинским персоналом, возникающее или усугубляющееся из-за снижения слуха [69]. Последние исследования выявили значительное увеличение частичной глухоты у пациентов 60 лет и старше [70].

Предполагаемая распространенность двусторонней потери слуха на звуки с порогом слышимости более 25 дБ составляет 27% среди пациентов в возрасте от 60 до 69 лет; 55% от 70 до 79 лет и 79% в 80 лет и старше [71]. Недавний отчет National Academies of Sciences, Engineering and Medicine США подтвердил, что слуховые

Таблица 2. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?* (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

* – имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью.

аппараты улучшают слух, но не способны полностью восстанавливать нормальные коммуникационные способности, особенно в условиях шума [72]. Тем не менее использование слуховых аппаратов и учет врачами и другими медицинскими работниками наличия подобных обстоятельств может в значительной степени улучшить понимание пациентом его проблем и повысить его соучастие в их решении.

Большинство гериатрических синдромов не могут быть «излечены», но состояние больного может быть облегчено при использовании мультидисциплинарного подхода. Например, курс физической реабилитации и использование вспомогательных средств передвижения (например, ходунков) могут улучшить мобильность, а обучение родственников основам ухода и привлечение социального работника может помочь пациентам с деменцией придерживаться рекомендованного режима лечения.

Решение проблемы ограниченной мобильности, снижения слуха и когнитивных нарушений может в значительной степени повысить способность пациентов справляться с инфекциями, падениями и рядом медицинских проблем, которые способствуют декомпенсации ХСН.

Осведомленность о синдроме СА и наиболее распространенных гериатрических синдромах становится неотъемлемой частью клинической практики врачей различных специальностей, особенно врачей общей практики, семейных врачей и терапевтов. Для скрининга используются опросники, в частности, «Возраст не помеха» (РГНКЦ, 2016) (табл. 2)¹.

За каждый ответ «Да» начисляется 1 балл. Три и более баллов – высоко вероятен синдром СА, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента.

Название опросника «ВоЗРаСТ Не ПоМеХа» подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В – вес, ЗР – зрение, С – слух, Т – травмы, Н – настроение, П – память, М – мочи недержание, Х – ходьба.

Эти семь вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недостаточность питания, нарушение мобильности, снижение слуха и зрения [73]. Важно отметить, что в зависимости от клинической ситуации информация, необходимая для применения данной скрининговой шкалы, может быть получена как при сборе анамнеза (врач задает соответствующие вопросы по ходу беседы с пациентом в любом порядке), так и путем использования данного опросника как анкеты (врач задает вопросы подряд и фиксирует ответы).

Ключевым является знание врача о необходимости получения и соответствующей интерпретации информации по семи вопросам шкалы «Возраст не помеха». Результаты опросника позволяют определить потребность в консультации гериатра и выполнении комплексной гериатрической оценки (КГО). КГО – междисциплинарный диагностический процесс, направленный на выявление и коррекцию проблем пожилого человека и имеющих у него гериатрических синдромов, включающий оценку медицинского и психоэмоционального статуса, функциональных способностей и социальных проблем. Главная цель КГО – создание плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня функциональной активности пожилого человека, в том числе рекомендации по диете, физической активности, медикаментозной и немедикаментозной терапии, обустройству быта, необходимости адаптивных технологий, социальной поддержке и уходу.

Меры по профилактике развития синдрома СА могут проводиться не только гериатрами, но и терапевтами, врачами общей практики и другими специалистами, работающими с пациентами пожилого и старческого возраста. Они должны включать вмешательства, направленные на обеспечение полноценного питания, поддержание физической и социальной активности, профилактику возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ате-

¹ - Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. 2016 г.

Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/032/212/original/алгоритм_по_синдрому_старческой_астении.pdf?1471422279.

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **, †, †}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2, †}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{‡, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{†, 5, 6}

^{*}В сравнении с варфарином; ^{**}Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); [†]Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; [‡]При КЛКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КЛКр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; [§]Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ
Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспа-

лительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[§], диарея, рвота[§], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[§], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию)[§], нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)[§], лихорадка[§], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран)[§], гематома.

[§] Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

[§] Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

росклеротических осложнений и гериатрических синдромов (табл. 3).

В то же время знания клинических проявлений синдрома СА необходимы и кардиологам, чтобы адаптировать мероприятия по лечению ХСН к состоянию пожилого пациента, прогнозировать возможные сложности в лечении, вовремя проконсультироваться с гериатром.

5. Функциональное состояние пациентов

Большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований по лечению ССЗ ориентированы на показатели заболеваемости, смертности и количество госпитализаций и редко оценивают риски снижения функционального потенциала. Однако для многих пациентов пожилого и старческого возраста сохранение функциональных возможностей становится более важным, чем «традиционные» конечные точки [74]. В этой популяции функциональный потенциал является ключевым показателем как для оценки совокупного здоровья, так и в качестве жизненно важной цели терапии. В качестве примера нового подхода к оценке пользы применения лекарственного препарата у пожилых людей может быть приведено исследование ASPREE [75]. Авторы отошли от измерения показателей, обычно используемых при оценке эффективности аспирина. Комбинированной конечной точкой стала смертность от любых причин, развитие деменции и стойкое снижение базовой функциональной активности в повседневной жизни [76].

Функциональное ухудшение является предсказуемым следствием развития ССЗ и старения организма в целом. Поэтому оптимальное ведение этих пациентов требует понимания важности и сложности измерения и изменения их функциональных возможностей. Последствия функциональных нарушений у пожилых людей с ССЗ включают повышенную инвалидизацию и смертность, снижение способности выполнять повседневные задачи и потерю независимости от окружающих.

Хотя «золотым стандартом» для оценки функциональных возможностей при ССЗ является кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ), он не всегда легко доступен и приемлем для многих пожилых людей. Шестиминутный тест ходьбы (6МТХ), в связи с простотой реализации и высокой чувствительностью, может заменить КПНТ у пациентов с СН [77]. Однако проведение нагрузочных тестов у пожилых людей может быть проблематичным с учетом увеличения распространенности ортопедических, неврологических и других состояний, затрудняющих способность к их выполнению.

Измерения силы и равновесия могут явиться важными показателями функционального статуса, во многих случаях они более точно определяют способность пожилого человека оставаться независимым, продолжать рабо-

Таблица 3. Профилактика синдрома старческой астении

F – food intake maintenance	Х – ходьба и тренировка мышц
R – resistance exercises	Р – рациональное питание
A – atherosclerosis prevention	У – улучшение баланса
I – isolation avoidance	П – профилактика осложнений атеросклероза
L – limit pain	К – купирование боли и коррекция гериатрических синдромов
T – tai-chi or other balance exercises	И – избегание социальной изоляции
Y – yearly functional checking	Е – ежегодная оценка функциональной активности

тать или безопасно выполнять повседневные домашние задачи, чем оценка максимальной переносимой физической нагрузки. Разработаны многочисленные тесты, которые легко применяются и отражают комбинации силы, баланса, мобильности и хрупкости, определяющие способность пациента функционировать независимо и избегать падений, инвалидизации или госпитализации. В гериатрической практике как правило, оценивается ограничение способности к базовой [78] и инструментальной активности в повседневной жизни [79]. Первый блок включает в себя прием ванны, одевание, пользование туалетом, возможность самостоятельного приема пищи. Чаще всего для оценки базовой активности используют индекс Barthel и индекс Katz (Приложение 2). Второй блок предполагает оценку способности самостоятельно приготовить еду, проводить уборку, посещать магазины, пользоваться транспортом, управлять финансами и принимать лекарства (Приложение 3). Выявить ранние когнитивные нарушения может тест с рисованием часов [80]; оценить мобильность и походку – тест «Встань и иди» (Приложение 4) [81–84].

При осмотре пациента можно оценить выполнение простых функциональных задач – способность надеть носок, снять кофту и т.п. Оценить функциональное состояние пациентов с ХСН и их прогноз можно при помощи легкой в использовании Шкалы Оценки Клинического Состояния (ШОКС, модификация В.Ю. Мареева). Баллы по ШОКС (Приложение 5) хорошо коррелируют с тяжестью обострения ХСН [85]. Более того, количество баллов по ШОКС (как при поступлении больного с ОДСН, так и при выписке после проведенной терапии) коррелирует с прогнозом больных ХСН. При баллах по ШОКС ≤ 5 на момент поступления в стационар риск смерти больных ХСН на 46% ($p=0,003$) ниже, чем при баллах больше 5. Значение ШОКС при выписке ≤ 2 баллов свидетельствует о благоприятном прогнозе [86].

Функциональный уровень имеет не только огромное влияние на качество жизни пациентов и их родственников [87], но и в значительной степени определяет нагрузку на систему здравоохранения и социальной защиты.

6. Лечение ХСН

Основными целями терапии СН являются снижение смертности, повышение качества жизни, уменьшение количества госпитализаций. Однако увеличение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста, как правило, связано с развитием патологических возраст-ассоциированных состояний, усугублением инвалидности и сопровождается выраженным снижением качества жизни. Косвенным свидетельством этого может служить высокая распространенность депрессивных и тревожных симптомов в этой популяции [88]. В настоящее время широко обсуждается вопрос о необходимости использования вмешательств, которые направлены на продление жизни или предотвращение клинических событий у этих пациентов, особенно когда ожидаемые сроки получения выгоды от лекарственных средств превышают ожидаемую продолжительность жизни конкретного человека и когда они не дают уменьшения симптоматики [89–91]. Эксперты American Heart Association в 2017 году назвали приоритетной целью вмешательств у пожилых пациентов с ССЗ улучшение/сохранение функционального состояния, позволяющего пациенту быть независимым от окружающих [92]. Важно, что такой подход является личным выбором многих людей старшего возраста, поддержание функциональных возможностей для которых становятся более значимым, чем улучшение прогноза [74].

В этом контексте необходимо указать на особенность ситуации с лечением ХСН, которая определяется тем, что многие препараты и повышают продолжительность жизни, и улучшают функциональные возможности пациента. Кроме того, оптимизация лечения основного заболевания может способствовать улучшению контроля симптомов и качества жизни [93].

Достижение поставленных целей терапии предполагает коррекцию этиологических факторов ХСН (например, замены аортального клапана при его стенозе или реваскуляризации коронарных артерий при тяжелой ишемии), нефармакологические и реабилитационные вмешательства, а также рациональное использование лекарственных средств. Учитывая ограниченное число научных доказательств эффективности и безопасности большинства вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно с признаками старческой астении, при разработке стратегии лечения ХСН необходимо ориентироваться на индивидуальные особенности пациента, его предпочтения, наличие гериатрических синдромов и сопутствующих заболеваний, а также на ожидаемую продолжительность жизни.

6.1. Общие подходы к терапии пациентов пожилого и старческого возраста

Медикаментозная терапия у пожилых людей очевидно имеет ряд специфических особенностей. Эти паци-

енты получают в среднем в три раза больше препаратов, чем молодые, в первую очередь из-за большего количества хронических заболеваний. Прием нескольких препаратов одновременно значительно повышает риск развития лекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В зоне ответственности врача лежит решение о необходимости назначения определенного лекарства и способе его приема (дозировки и длительности лечения). Целый ряд обстоятельств способствует врачебным ошибкам при назначении лекарств пожилым пациентам. Среди них: недостаточные знания в области безопасного назначения препаратов с учетом возрастных особенностей, некоторое притупление бдительности при назначении сильнодействующих медикаментов без надлежащей коррекции дозы при почечной/печеночной недостаточности и оценки взаимодействия лекарственных средств.

Нежелательные лекарственные реакции – наиболее серьезные последствия неадекватных врачебных назначений. Один из важных постулатов гериатрии сводится к тому, что при обнаружении любого нового симптома у пожилого больного при дифференциальной диагностике следует учитывать возможность НЛР. Преклонный возраст, «хрупкость», когнитивные нарушения и возрастающее количество лекарств – факторы, способствующие возрастанию рисков, связанных с приемом медикаментов. Также необходимо учитывать, что количество нерецептурных препаратов (витаминов, минералов, трав, пищевых добавок), применяемых в преклонном возрасте, значительно увеличивается. Риск НЛР увеличивается с 13% у человека, принимающего 2 препарата, до 58% у принимающих 5 и до 82% при приеме 7 или более лекарственных средств [94]. Пожилые люди часто пользуются препаратами растительного происхождения, но врачи редко спрашивают пациентов об этом. Исследование, включившее 3072 амбулаторных пациента в возрасте 75 лет и старше в США, показало, что 82,5% исследуемой когорты использовали, по крайней мере, одну пищевую добавку, например, женьшень, экстракт гинкго билоба или глюкозамин. Причем 54,5% использовали 3 или более добавок [95]. Согласно одному из опросов, 72% пациентов не сообщали врачу о том, что использовали нетрадиционные методы лечения, в т.ч. фитотерапию [96]. Пищевые добавки на растительной основе могут взаимодействовать с медикаментозной терапией, приводить к нежелательным явлениям. Очень важно регулярно расспрашивать пациентов об использовании других методов лечения. Существует и продолжает разрабатываться ряд подходов для оценки и профилактики несоответствующих назначений лекарств у пожилых людей. Основываясь на общем послые, эти подходы различаются в зависимости от условий клини-

ческой практики конкретных стран. Впервые подобный инструмент, известный как критерии Бирса (Beers), был предложен в США в 1991 году, обновленная версия опубликована в 2015 году под эгидой Американского гериатрического общества [97]. Они включают более 40 потенциально проблемных препаратов (классов препаратов), которые были разделены на пять списков: два списка наиболее неприемлемых лекарств для большинства пожилых людей или пациентов, имеющих специфические состояния; третий список включает препараты, которые можно применять с особой осторожностью; перечень потенциально опасных лекарственных взаимодействий и список препаратов, которые должны быть исключены из практики или дозировка которых должна быть изменена при почечной дисфункции. Списки не являются всеобъемлющими, включенные лекарственные препараты могут быть недоступны во многих странах. В отношении препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, в критерии Бирса входит предостережение о назначении спиролактона в дозе более 25 мг/сут. и дигоксина в дозе более 0,125 мг/сут.

Другой подход к скринингу лекарственных назначений, направленному как на выявление неадекватно назначенной терапии, так и на не назначение показанного лечения, представлен STOPP/START критериями [98] STOPP критерии предполагают выявление случаев потенциально неадекватного назначения лекарств, включая их взаимодействия, назначения препаратов, которые усугубляют риск падений и случаев дублирования назначений препаратов одного класса. Доля пожилых больных с, по крайней мере, одним потенциально неадекватным лекарственным назначением по критериям STOPP варьирует от 21 до 39% на этапе первичной медико-санитарной помощи и от 26 до 77% в стационаре. Неприемлемые лекарства были причиной НЛР и госпитализаций пожилых людей в отделения неотложной помощи, и они могли быть предотвращены по критериям STOPP [99, 100].

START-критерии – концептуальный подход к ведению пожилых пациентов, направленный на решение проблемы необоснованного неназначения терапии этой категории больных.

«Хрупкие» пожилые люди не представлены в клинических исследованиях, соотношение пользы и риска конкретного лекарства для пожилого человека может значительно отличаться от того, которое отмечается у более молодых участников исследования. Таким образом, чтобы определить недоиспользование препаратов у пожилых людей, требуется тщательная оценка применимости результатов клинических исследований для пожилых пациентов в реальной клинической практике.

К сожалению, большинство клинических руководств по медикаментозной терапии не рассматривают такие

понятия, как ожидаемая продолжительность жизни и время, необходимое для получения клинической пользы. Эти данные могли бы послужить законным оправданием для отказа от назначения «полезного» лекарства для конкретного пациента. Кроме того, во многих исследованиях подчеркивается, что при применении рекомендаций для пожилых людей с множественными хроническими заболеваниями следует проявлять осторожность. Добиться нужного баланса в назначениях у пожилого пациента возможно, если решение о лечении принимается с учетом целей и предпочтений человека, имеющих для него решающее значение.

В основе практической стратегии лечения пожилых пациентов должна лежать оценка ожидаемой продолжительности жизни, времени до потенциальных результатов вмешательства, первичных целей лечения (например, профилактика, лечение или паллиативная помощь) и обоснованность конкретных целевых показателей лечения (например, уровня ХС, АД). Такой подход имеет целью свести к минимуму полипрагмазию. Информация о продолжительности жизни у пожилых людей может существенно влиять на решение о назначении нового лекарства, эффект которого может не успеть проявиться. Например, у лиц с деменцией, у которых основное внимание уделяется качеству жизни, возможен отказ от лекарств, которые направлены на увеличение продолжительности жизни (например, статинов или ацетилсалициловой кислоты). Это позволит снизить общую лекарственную нагрузку, уменьшить затраты и предотвратить нежелательные лекарственные взаимодействия. В сложных случаях такие решения должны приниматься консилиумом с соответствующей записью в медицинской документации.

Нередким источником ошибок и путаницы являются изменения в назначениях (дозировки, прекращение приема, дополнительные методы лечения) при переходе со стационарного этапа лечения на амбулаторный. Выписанные из стационара пациенты хуже понимали потенциальные побочные эффекты своих лекарств, чем предполагали их лечащие врачи [101], НЛР могут быть отмечены у 25% пожилых людей после выписки из больницы [102], при этом половину из них можно было бы предотвратить.

Регулярный пересмотр назначенных лекарственных средств способен значительно уменьшить ошибки, в том числе обусловленные организационными процессами, и повысить безопасность лекарственной терапии пожилого человека. Усилия, направленные на развитие системных информационных технологий в области здравоохранения, способствуют увеличению преемственности при переходе пациентов с одного уровня оказания помощи на другой (например, при выписке из больницы на амбулаторное наблюдение).

Таблица 4. Влияние препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, на прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста

Препарат	Рекомендация	Ожидаемые результаты
Ингибиторы АПФ	Используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ.	Снижение смертности. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке.
β-АБ (ББ)	Используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ. Недостаточно доказательств при ХСН с сохраненной ФВ. Стоит избегать ББ у пациентов с ХОБЛ и короткодействующих ББ у всех больных ХСН.	Снижение смертности и случаев госпитализации. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке.
Антагонисты рецепторов к АП (АРА)	Используются при непереносимости иАПФ в качестве терапии первой/второй линии. Необходим контроль уровня мочевины, электролитов, креатинина и СКФ для определения признаков почечной недостаточности или гиперкалиемии.	Снижение смертности и случаев госпитализации. Улучшение качества жизни.
Диуретики	Применяются у пациентов с застойными явлениями.	Ослабление симптомов у пациентов с ХСН независимо от ФВ. Повышение толерантности к физической нагрузке.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)	Показаны при СНнФВ. Недостаточно доказательств при ХСН с сохраненной ФВ. Необходимо тщательно контролировать уровни калия, креатинина и СКФ.	Снижение смертности, внезапной смерти и случаев госпитализации.
Дигоксин	Используются при ухудшении состояния или тяжелой (конечной стадии) СНнФВ, несмотря на лечение препаратами первой и второй линии. Необходимо поддерживать концентрацию дигоксина в диапазоне 0,5–0,9 нг/мл.	Сокращение случаев госпитализации, вызванных декомпенсацией ХСН. Уменьшение симптомов и замедление частоты желудочковых сокращений у пациентов с сопутствующей тахикардией.
Блокаторы кальциевых каналов (БКК)	Дигидропиридиновые БКК возможно рассматривать для лечения сопутствующей гипертензии и/или стенокардии, но следует избегать верапамила, дилтиазема или короткодействующих производных дигидропиридина.	–
Ивабрадин	Недостаточно доказательств.	Возможное улучшение качества жизни пожилых пациентов с СНнФВ.
Гидралазин + нитраты	Недостаточно доказательств.	–
Антикоагулянты	Следует рассматривать для пациентов с анамнезом тромбоэмболии, аневризмы АЖ, внутриартериального тромба и фибрилляции предсердий.	Снижение риска тромбоэмболических состояний и инсульта.
Ацетилсалициловая кислота	Используется у пациентов с сочетанием ХСН и болезней, обусловленных атеросклерозом (включая ИБС).	Сокращение ишемических событий.

Общие подходы к терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН могут быть сформулированы следующим образом:

- Оптимизация лекарственной терапии предполагает достижение баланса между чрезмерным назначением неоправданной терапии и неназначением полезной терапии. Решения должны приниматься с учетом целей и предпочтений человека, имеющих для него решающее значение.
- Назначение новых лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста оправдано только в ситуациях, когда их преимущества явно перевешивают риски, а также при условии, что более безопасные альтернативные способы лечения неэффективны.
- У пожилых пациентов предпочтительно использование минимальных эффективных доз лекарственных средств. Назначение препаратов, где это возможно, должно начинаться с низких дозировок, титрация должна проводиться в более медленном темпе, чем у молодых пациентов. Стоит избегать сложных схем приема и при необходимо-

сти использования нескольких препаратов, отдавать предпочтение фиксированным комбинациям.

- Лечащий врач должен во время каждого визита проверять весь перечень лекарственных средств, которые принимает пожилой пациент, включая нерецептурные препараты, такие как мази, витамины, пищевые добавки, глазные капли и др.
- При обнаружении любого нового симптома у пожилого больного при дифференциальной диагностике следует в первую очередь рассматривать возможность нежелательных лекарственных реакций применяемых средств.

6.2. Медикаментозное лечение СН

Для лечения пациентов пожилого и старческого возраста с СНнФВ должны быть использованы препараты, включенные в клинические рекомендации и способные не только улучшить выживаемость и сократить риск развития осложнений, но и приводящие к облегчению симптомов и улучшению качества жизни (табл. 4) [103].

Несмотря на то, что около 50% пациентов старшего возраста с СН имеют сохраненную систолическую функцию ЛЖ (СНсФВ), никакие крупномасштабные клинические испытания не зафиксировали значительных положительных эффектов от фармакотерапии у этих больных. В результате лечение СНсФВ в значительной степени носит эмпирический характер и включает контроль АД, регресса гипертрофии и фиброза ЛЖ, предотвращение тахикардии и улучшение релаксации ЛЖ для поддержания адекватного диастолического наполнения. Необходимо указать, что на этапе подбора антигипертензивной терапии оправдана особая осторожность, поскольку чрезмерное снижение АД может потенциально увеличивать риск ортостатических обмороков и/или падений у пожилых людей, априорно имеющих повышенную жесткость магистральных сосудов и нарушение функции барорефлекса.

Многочисленные проспективные РКИ с использованием нескольких различных иАПФ убедительно продемонстрировали, что эти препараты значительно снижают смертность и уровень госпитализации и повышают переносимость физической нагрузки и качество жизни у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ даже при отсутствии клинически выраженной СН. Хотя ни одно из этих исследований не включало пациентов старше 80 лет, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иАПФ могут быть столь же эффективны у пожилых пациентов, как и у молодых. иАПФ теперь считаются терапией первой линии для всех пациентов независимо от возраста, с систолической дисфункцией ЛЖ с/без СН [1, 34]. У пожилых пациентов терапию следует начинать с низкой дозы (например, эналаприл 2,5–5 мг 2 раза в сутки), постепенно увеличивая до максимально переносимой. В стационаре у гемодинамически стабильных пациентов доза может увеличиваться ежедневно; в амбулаторных условиях повышение дозы может проводиться еженедельно или даже раз в две недели. На протяжении периода титрования необходимо контролировать АД, функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Целевые дозы иАПФ должны быть соизмеримы с теми, которые использовались в РКИ (например, эналаприл 10–20 мг 2 раза в сутки, лизиноприл 20–40 мг 1 раз в день, рамиприл 10 мг 1 раз в день, трандолаприл 4 мг 1 раз в день, фозиноприл 40 мг 1 раз в день). У пациентов, неспособных переносить полные терапевтические дозы иАПФ, могут использоваться более низкие дозы. Однако следует признать, что клинические преимущества могут быть менее значимы.

У пациентов с сохраненной ФВ иАПФ могут улучшать симптомы как напрямую (путем улучшения диастолической функции), так и косвенно (путем влияния на регресс гипертрофии ЛЖ, снижения жесткости аорты). Использование иАПФ для лечения СНсФВ у пациентов пожилого возраста изучалось в исследовании

Perindopril in the Elderly People with Chronic Heart Failure, в которое было включено 850 пациентов 70 лет и старше (средний возраст – 76 лет, 55% женщин) с ФВ $\geq 40\%$. Пациенты были рандомизированы в группу периндоприла (4 мг один раз в день) или группу плацебо. В целом не было существенной разницы между группами по первичной конечной точке (смерть или незапланированная госпитализация по поводу СН). Тем не менее количество госпитализаций было достоверно меньше на 78% в течение первых 12 месяцев наблюдения в группе периндоприла. Пациенты, получавшие лечение периндоприлом, также значительно улучшили ФК NYHA [104].

Антагонисты рецепторов к АП (АРА) могут быть использованы для лечения СНнФВ при непереносимости иАПФ. Основные подходы к их назначению у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста соответствуют таковым при применении иАПФ [1].

Антагонисты рецепторов к АП обладают антигипертензивным действием, уменьшают гипертрофию ЛЖ, фиброз и улучшают релаксацию ЛЖ, повышая ФК, но не оказывая влияния на смертность пациентов с сохраненной ФВ [105–107]. В исследовании CHARM 3024 пациента (средний возраст 67 лет, 27% ≥ 75 лет, 40% – женщины) с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ $>40\%$ были рандомизированы на прием кандесартана или плацебо. Смертность не различалась между группами, но у пациентов, получавших кандесартан, наблюдалось значительное снижение риска госпитализации в связи с СН на 16% [108]. Анализ подгрупп по возрасту, к сожалению, не публиковался. По данным post-hoc анализа исследования CHARM, кандесартан снижал риск комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН) как у пациентов с СНнФВ (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,75–0,91; $p<0,001$), так и у пациентов с промежуточной ФВ (СНпФВ) (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,61–0,96; $p=0,02$), и не влиял на исходы у пациентов с ХСНсФВ [109].

Новый препарат для лечения СНнФВ сакубитрил/валсартан, единственный в классе ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), в исследовании PARADIGM-HF показал значительное снижение смертности от всех причин по сравнению с эналаприлом. В это РКИ было включено 8442 пациента с симптоматической ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Пациенты старше 65 лет и те, кому было более 75 лет, получали такие же преимущества от терапии АРНИ, как и молодые пациенты [110]. Однако следует помнить о том, что препарат вызывает гипотонию чаще, чем иАПФ, и его назначение рекомендовано у пациентов с САД ≥ 100 мм рт. ст.

В качестве стандартной терапии, наряду с иАПФ, почти у всех пациентов с симптомной СНнФВ рекомендуются β -АБ (при отсутствии противопоказаний). Из этого класса наибольшая доказательная база в отно-

ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл

Новый
препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*

Артериальная
гипертензия

Стабильная ишемическая
болезнь сердца

Стабильная хроническая
сердечная недостаточность

1 таблетка
в день

положительное влияние на число госпитализаций по поводу ХСН. Учитывая неоднородность результатов этого исследования в зависимости от региона и наличия уровня NTproBNP в качестве критерия включения, можно предполагать, что спиронолактон может быть полезен у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ [117].

В последних рекомендациях (Европейских и Российских) была отдельно выделена новая группа ХСН – СН с промежуточной ФВ ЛЖ от 40 до 49% (СНпФВ) [34]. Никаких специальных РКИ по лечению этой группы больных до настоящего времени не проводилось. Тем не менее эксперты Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов предложили лечить их так же, как пациентов с СНсФВ (для которых схема рационального лечения не разработана) на том основании, что эти пациенты включались в часть РКИ по изучению СНсФВ. Однако опубликованные post-hoc анализы работ по лечению пациентов с ФВ ЛЖ > 40%, а также мета-анализ исследований по использованию β -АБ при ХСН показали способность, по крайней мере, ингибиторов РААС и β -АБ, снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с СНпФВ, причем в той же степени, что и у больных с СНсФВ, в отличие от подгруппы пациентов с СНсФВ, где достоверной пользы от лечения нейрорегуляторными модуляторами выявить не удалось [109, 118, 119]. На этом основании Российские рекомендации постулировали, что «до появления результатов специальных РКИ лечение больных с СНпФВ должно проводиться по тем же принципам, что и СНсФВ».

Последние годы широко обсуждалась зависимость эффективности дигоксина у пациентов с ХСН, в первую очередь старших возрастных групп, от используемых доз препарата [120, 121]. В анализе исследования DIG [122] было показано, что клинические исходы более благоприятны при применении низких доз. При концентрациях дигоксина в сыворотке крови 0,5–0,9 нг/мл уменьшается риск не только госпитализаций, но и смерти от всех причин. Это было справедливо и для подгруппы пациентов ≥ 65 лет. В настоящее время считается, что больным СНпФВ как с фибрилляцией предсердий, так и с синусовым ритмом пожилого и старческого возраста, дигоксин в низких дозах может быть назначен по тем же показаниям, что и более молодым пациентам [1]. У большинства пожилых пациентов с относительно нормальной функцией почек доза дигоксина 0,125 мг в день обычно достаточна для достижения терапевтического эффекта. Пациенты с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или малым весом (< 60 кг) могут нуждаться в более низкой дозе. Считается, что применение дигоксина в дозе 0,125 мг в день и ниже не требует рутинного контроля его концентрации. Тем не менее у пациентов старческого возраста и у «хрупких» пациентов концентрацию дигок-

сина в сыворотке стоит измерить через 2–4 недели, чтобы гарантировать, что его уровень находится в терапевтическом диапазоне от 0,5 до 0,9 нг/мл.

Задержка жидкости у пациентов с ХСН, вне зависимости от ФВ, требует назначения диуретиков. Долгосрочные последствия длительного применения диуретической терапии на исходы пациентов с ХСН не были изучены в больших РКИ, однако мочегонные оказывают очевидно благоприятное действие на качество жизни и функциональные возможности пациентов с застойными явлениями. Основные подходы к назначению диуретиков пациентам пожилого и старческого возраста соответствуют таковым у более молодых пациентов [1]. Представляется разумным использовать у этой категории больных диуретики более длительного действия и чаще контролировать параметры безопасности мочегонной терапии. Необходимо помнить, что гериатрические синдромы, такие как недержание мочи или доброкачественная гипертрофия предстательной железы, могут существенно снизить приверженность пациентов к этому виду лечения на амбулаторном этапе.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) рекомендованы для применения у пациентов с ХСН в качестве дополнительного средства [1]. Недавно опубликовано исследование, которое демонстрирует их положительный эффект в отношении старческой саркопении: омега-3-ПНЖК, применяемые в дозе 3,9 г/сутки в течение 16 недель, увеличивали синтез мышечных белков и усиливали анаболические реакции на физические упражнения у пожилых людей. Данные получены на основании парных биопсий мышц пациентов в возрасте 65–85 лет [123]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

При применении всех препаратов, влияющих на АД (иАПФ, АРА II, диуретиков, β -АБ и т.д.), вне зависимости от того, с какой целью они назначаются, следует помнить о том, что у пожилых пациентов чаще развивается ортостатическая (постуральная) гипотензия в связи с повышенной жесткостью сосудов и нарушенным барорефлексом. Учитывая то, что пожилые люди вообще очень склонны к падениям по разным причинам и к получению серьезных травм (включая перелом проксимального отдела бедренной кости), лицам старшего возраста нужно очень осторожно назначать все препараты, имеющие гипотензивное действие, медленно титровать дозы, тщательно контролировать переносимость лекарств. Кроме того, в рамках регистра OPTIMIZE-HF, в котором средний возраст пациентов с СНсФВ составил 79 лет, было показано, что снижение САД менее 120 мм рт. ст. было ассоциировано с увеличением смертности в краткосрочной и среднесрочной перспективе [124]. Сходные данные опубликованы и для пациентов с СНпФВ. САД < 125 мм рт. ст. было

связано у этой категории больных с увеличением сердечно-сосудистой смертности [125].

7. Хирургическое лечение ХСН

Электрофизиологическое и хирургическое лечение пожилых людей с ХСН должно быть индивидуализировано на основе сопутствующих заболеваний и функционального состояния. Сам по себе пожилой и старческий возраст не могут являться ограничивающим фактором при принятии решения о проведении операции.

7.1. Электрофизиологическое лечение пожилых пациентов

Необходимость использования имплантируемых устройств у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в клинической практике может возникать при лечении брадисистолических нарушений ритма и проводимости сердца (синдром слабости синусового узла (СССУ), атрио-вентрикулярные (АВ) блокады), проведении сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и в виде установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) с целью первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Решение об использовании того или иного вида имплантируемых устройств принимается в соответствии с текущими отечественными и зарубежными рекомендациями по имплантации устройств [1, 126–128]. Применение СРТ и ИКД должно начинаться только на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), поскольку при ее недостаточной эффективности они являются не альтернативой, а лишь дополнением к комплексной и максимально активной терапии больных.

Имплантация электрокардиостимуляторов (ЭКС). Нарушение проводимости часто встречаются у пожилых пациентов, что следует учитывать при анализе причин потерь сознания у этой категории больных [129]. При этом не рекомендуется имплантация ЭКС у пациентов с СНнФВ с целью начала или титрации β -АБ при отсутствии прямых показаний к имплантации ЭКС [34]. Показаниями к имплантации ЭКС при СССУ являются симптомы при нарушениях проводимости: наличие АВ блокады II степени Мобитц 2 и III степени или симптомной АВ блокады II степени Мобитц I [130].

Крайне важен выбор ЭКС. У пациентов с синусовым ритмом при наличии СССУ и нормальной функции АВ узла необходима имплантация двухкамерных кардиостимуляторов или однокамерных с предсердным электродом. При этом имплантация двухкамерных систем в настоящее время считается более целесообразной в связи с высоким риском развития АВ блокады, часто следующей за СССУ [131]. Следует учитывать, что имплантация ЭКС в режиме VVI у пациентов с СССУ и сохраняющимся синусо-

вым ритмом противопоказана, так как увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [132, 133]. У пациентов с АВ блокадой при сохраняющемся синусовом ритме (или планируемым восстановлением синусового ритма) также следует предпочитать имплантацию двухкамерных ЭКС (с электродами в правом предсердии и ПЖ) в связи с высоким риском развития пейсмекерного синдрома на фоне применения ЭКС в режиме VVI [134]. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в случае, если не планируется восстановление синусового ритма, следует использовать однокамерный ЭКС с электродом в ПЖ. В связи с тем, что правожелудочковая стимуляция у пациентов с исходной выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <40%) увеличивает риск смерти и госпитализации из-за ХСН [135], при наличии показаний к ЭКС и ожидаемом высоком уровне правожелудочковой стимуляции (более 40% времени) целесообразно рассмотреть применение СРТ.

Сердечная ресинхронизирующая терапия рекомендована для лечения пациентов II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и расширением QRS более 130 мс. Также применение СРТ может быть рассмотрено у пациентов II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, расширением QRS более 150 мс и морфологией QRS отличной от БЛНПГ. Более подробно показания к СРТ описаны в профильных рекомендациях [1, 126]. Специальных работ по применению СРТ у пожилых пациентов не проводилось, но средний возраст пациентов в исследованиях по применению СРТ составлял 62–67 лет, и субанализы работ показали, что положительный эффект от СРТ сохраняется у возрастных пациентов [130, 136]. Следует учитывать, что «хрупкие» пациенты и пациенты с множественной сопутствующей патологией могли не включаться в РКИ, посвященные СРТ. Решение о целесообразности имплантации таких устройств у них должно приниматься индивидуально.

Постановка ИКД рекомендуется больным с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года для вторичной профилактики ВСС, пережившим фибрилляцию желудочков или желудочковую тахикардию с нестабильной гемодинамикой, либо с потерей сознания, в том случае, если нет обратимых причин возникновения этих нарушений ритма сердца или они возникли не в первые 48 часов острого ИМ.

Хотя пожилые больные были недостаточно представлены в клинических исследованиях по применению ИКД с целью первичной профилактики ВСС, мета-анализ этих работ показал, что ИКД улучшает выживаемость пожилых пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и наличием ХСН I–III ФК [137]. Однако следует учитывать, что из этих исследований изначально исключались пациенты с высоким риском смерти вследствие несердечно-сосудистой патологии. Это может вести к различиям между реальной эффективностью ИКД

в общей популяции пожилых лиц с ХСН и теми данными, что были получены в клинических исследованиях. Другой мета-анализ пациентов с ИКД показал, что чем больше у пациента сопутствующих заболеваний, тем ниже эффект от применения ИКД [138]. Также публикация исследования DANISH поставила вопрос о целесообразности имплантации ИКД у пожилых пациентов с этиологией СНнФВ, отличной от ИБС [139]. В связи с этим ИКД в настоящее время является стандартной рекомендацией только для пожилых пациентов с СНнФВ, вызванной ИБС, не имеющих высокого риска смерти от несердечно-сосудистых причин. У лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и другими ФР несердечно-сосудистой смерти и у пациентов с СНнФВ неишемической этиологии решение о возможности и целесообразности ИКД принимается индивидуально. Такой же подход, по всей видимости, целесообразен при выборе между СРТ с функцией и без функции дефибриллятора у пациентов, имеющих показания для СРТ.

7.2. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация у пожилых пациентов

Возраст не является противопоказанием к проведению хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. В исследовании TIME было показано, что применение хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией не увеличивает продолжительность жизни пациентов старше 75 лет с сохраняющейся стенокардией (II ФК и выше). Но в этой работе реваскуляризация снижала риск сердечно-сосудистых осложнений [140, 141]. Следует, однако, помнить, что в РКИ могли не включаться «хрупкие» пациенты и пациенты с множественной сопутствующей патологией, которая в реальной клинической практике может существенно повлиять на результативность реваскуляризации у пожилых пациентов [142]. При выборе между медикаментозной терапией и проведением хирургической реваскуляризации у пациентов с СНнФВ и трехсосудистым поражением коронарных артерий, по всей видимости, нужно учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента, так как, по данным исследования STICH, преимущество АКШ над оптимальным медикаментозным лечением было выявлено только при 10-летнем наблюдении за пациентами [143].

7.3 Операции на клапанах сердца

Показания к проведению операции на клапанах сердца указаны в профильных рекомендациях [1, 144]. У пожилых пациентов следует учитывать риск и пользу операции с учетом повышенного операционного риска. В последние годы активно развивается метод транскатетерной имплантации аортального клапана, который позволяет проводить

протезирование аортального клапана даже у пациентов, у которых проведение открытой операции противопоказано из-за высокого операционного риска [129].

8. Физическая реабилитация

Реабилитационные программы должны играть фундаментальную роль в оптимизации ведения пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста. Основные принципы физической реабилитации больных ХСН изложены в Российских рекомендациях по назначению физических тренировок пациентам с ХСН [145]. Ниже приводятся только концептуальные подходы к ведению старших возрастных групп.

Системный подход к оценке реабилитационного потенциала пожилых пациентов предполагает учет не только состояния здоровья, но и контекстуальных факторов: условий жизни, социальной поддержки, доступности медицинской помощи и т. п.

Практический план реабилитации, разработанный с пациентом и его семьей, должен сочетать стратегии повышения функциональных возможностей и снижения функциональных требований. Для увеличения функционального потенциала, помимо программ физической активности, могут использоваться назначение или прекращение приема лекарственных препаратов, нутритивная поддержка, а также установка протезов (например, слуховой аппарат). Снижение требований, т.е. облегчение стоящих задач, может включать использование вспомогательных устройств (например, ходунки, трость), изменение окружающей среды (например, улучшение освещения, строительство пандусов), увеличение помощи от других людей и «адаптивное» обучение.

Реализация программы реабилитации пожилых пациентов требует координации действий нескольких медицинских специалистов (мультидисциплинарной команды), а также пациентов и их родственников и должна начинаться как можно раньше.

Физическая активность приносит пользу людям всех возрастов и может привести к снижению заболеваемости и увеличению продолжительности жизни. Не существует ограничений по возрасту для начала физической активизации.

Независимо от рекомендаций в отношении физической активности преодоление сидячего образа жизни является полезным для здоровья больных ХСН. Пациент должен стараться «меньше сидеть и больше двигаться». Физическая активность даже низкой интенсивности с медленным увеличением нагрузки, адаптированным к конкретным функциональным ограничениям, полезна для немощных пожилых людей с ХСН.

Основные виды нагрузки включают аэробные упражнения, упражнения на гибкость и баланс, силовые и дыха-

тельные упражнения. Программы по физическим тренировкам у пациентов с «хрупкостью» [146, 147] могут успешно использоваться у пациентов с ХСН.

Создание индивидуального плана реабилитации рекомендуется для всех пожилых пациентов. Он должен включать конкретные инструкции по физической активности и определять этапность увеличения нагрузок.

Мотивационные стратегии должны быть направлены на выявление преимуществ физической активности, значимых для конкретного пациента.

9. Паллиативная помощь пациентам с ХСН

В течение последних десятилетий достижения в лечении СНиФВ привели к заметному снижению смертности и числа госпитализаций этих пациентов, к улучшению их функциональных возможностей и повышению качества жизни [148]. Использование ИКД снизило риск ВСС [149]. В результате около 5% пациентов доживают до финальной стадии болезни, когда возникает вопрос о целесообразности приема препаратов, улучшающих прогноз.

В настоящее время доказательная база лечения пациентов с ХСН в конце жизни недостаточно разработана, сам статус конца жизни четко не определен. Момент времени, когда активные действия должны быть заменены паллиативной помощью, размыт. В такой ситуации врачу приходится полагаться в основном на здравый смысл и пожелания пациента, изменяющиеся с течением болезни [150]. Фокус лечения в этой ситуации смещается в область контроля симптомов. Обычно в такой ситуации пациенты предъявляют жалобы на одышку, сильную усталость, ограничения в физической активности, нарушения сна, беспокойство, депрессию, боль, постоянный кашель, синдром беспокойных ног и проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта. Регулярно следует пересматривать список лекарств и их дозировки [151]. В сложных ситуациях решения относительно изменения назначений должны быть приняты врачебным консилиумом.

Паллиативная помощь основана на междисциплинарном подходе к уходу за тяжелобольным пациентом и направлена на улучшение качества жизни пациентов и их семей. Паллиативная помощь играет большую роль на всех этапах СН, начиная с ранней стадии болезни и заканчивая конечной стадией, когда она формирует основной подход к терапии. В исследовании PAL-HF междисциплинарная паллиативная помощь по сравнению с обычным ведением показала преимущества в качестве жизни, снижении тревоги и депрессии пациентов с ХСН [152].

Паллиативная помощь пациентам с ХСН включает первичную паллиативную помощь, предоставляемую терапевтами, врачами общей практики, кардиологами,



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!



Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}

На правах рекламы



Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. www.g-richter.ru

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®.

а также вторичную паллиативную помощь, предоставляемую специалистами по паллиативной помощи. Первичная паллиативная помощь включает в себя лечение симптомов (одышки, боли, усталости, депрессии и тревоги и др.), определение прогноза, выполнение расширенных рекомендаций по уходу. Вторичная паллиативная помощь оказывается пациентам с IV ФК по NYHA, множественными сопутствующими заболеваниями (например, почечной недостаточностью, ХОБЛ, деменцией или метастатическим раком) [153], прогрессирующей «хрупкостью», а также при изменении предпочтений пациента в пользу улучшения качества жизни, а не прогноза. Основными принципами вторичной паллиативной помощи являются: облегчение симптомов, организация психосоциальной, духовной и практической поддержки как пациентам, так и их семье, и координация усилий различных специалистов. Паллиативная помощь направлена на облегчение страдания на всех стадиях заболевания и не ограничивается окончанием жизни. В рамках комплексной модели медицинской помощи паллиативная помощь может предоставляться одновременно с лечебными или продлевающими жизнь видами лечения.

Уменьшение симптомов является ключевым компонентом паллиативной помощи пациентам с ХСН. Одышка, усталость, снижение выносливости, боль, симптомы тревоги и депрессии, бессонница и ухудшение когнитивной функции обычно наблюдаются у пациентов с СН [154]. Большинство пациентов описывают, по крайней мере, один симптом, как серьезно ухудшающий качество жизни [155]. Бремя симптомов является самым сильным предиктором ухудшения качества жизни [156]. В своей конечной стадии ХСН оказывает более сильное, чем онкологические заболевания, отрицательное влияние на физическое самочувствие и психологическое состояние [157].

Независимо от этиологии, СН связана с задержкой натрия и воды. Симптоматическое лечение должно осуществляться путем контроля объема жидкости, устранения провоцирующих факторов и улучшения сократительной способности миокарда, когда это необходимо [158]. На конечной стадии болезни, когда начинают доминировать артериальная гипотония и нарушение функции почек, показаны снижение дозы или отмена блокаторов РААС и β -АБ. Однако эти действия не должны осуществляться преждевременно. В противном случае можно ускорить переход болезни в терминальную стадию.

Одышка является центральным симптомом ХСН. Для пациентов с одышкой, резистентных к гемодинамическим вмешательствам (диуретики, снижение постнагрузки, инотропы), международные рекомендации советуют использовать опиоиды [159]. У пациентов с ХСН морфин улучшает переносимость физической нагрузки и/или связанную с физической нагрузкой одышку [160].

В нескольких небольших исследованиях лечение опиоидами приводило к уменьшению одышки у пациентов со стабильной ХСН [161], а также с прогрессирующей СН [162]. Как правило, для облегчения одышки бывает достаточно низких доз опиоидов. В одном исследовании около 40% пациентов ответили на 10 мг перорального морфина и около 20% ответили на 20 или 30 мг перорального морфина. Поскольку ответ на препарат может усиливаться в течение первой недели лечения, в случае необходимости рекомендуется лишь однократное увеличение дозы в течение недели [163]. Для предотвращения запоров вместе с опиоидами следует назначать слабительные средства. В случае нарушения функции почек при прогрессирующей СН предпочтение следует отдавать оксикодону, так как в этом случае нарушения экскреции почками активных метаболитов морфина могут усилить его побочные эффекты. Для лечения одышки, особенно когда она сопровождается беспокойством, также рекомендованы анксиолитики [159]. Однако учитывая противоречивые литературные сведения о целесообразности использования анксиолитиков для паллиативного лечения одышки [164], опиоиды следует считать препаратами выбора в данной клинической ситуации.

Ингаляция кислорода должна использоваться у пациентов с документированной гипоксией. Дыхание с положительным давлением на выдохе не доказало свое преимущество в рандомизированных исследованиях и не рекомендуется к назначению лишь в связи с наличием СН, а требует специальных показаний [165]. Физические упражнения могут уменьшить одышку и повысить выносливость и качество жизни у пациентов с СН II и III ФК по NYHA. Роль упражнений у пациентов с СН IV ФК еще не определена, хотя есть данные о том, что некоторые конкретные упражнения для укрепления мышц бедер у пациентов с тяжелой СН уменьшают одышку [166]. Положительное влияние могут оказать дыхательные упражнения и лечение тревоги [167].

Слабость (усталость) является частой жалобой у пациентов с СН. Она связана как с психологическим, так и с их физическим состоянием [168]. Ее причинами могут быть: уменьшение сердечного выброса, повышение активности нейrogормонов, ухудшение сна, депрессия и/или тревога. В некоторых исследованиях было показано, что укрепление мышц нижних конечностей уменьшает усталость [169].

Боль является распространенным симптомом у пациентов с ХСН, встречается у 40–75% лиц с прогрессирующей СН [154]. Наиболее распространенными локализациями считаются задняя поверхность голени, крупные суставы, грудная клетка. В исследовании PAIN-HF опиоиды были единственным классом лекарств, которые уменьшали болевой синдром [170].

Артрит может быть одним из основных источников боли у пожилых людей с СН. При этом НПВП противопоказаны пациентам с выраженной СН, поскольку они могут нарушать функцию почек и стимулировать задержку натрия и воды, тем самым усугубляя симптомы СН [171]. Для уменьшения боли можно использовать местные методы лечения и физиотерапию. Кроме того, необходимо помнить, что болевой синдром может быть не только причиной депрессивных расстройств у пожилых, но их следствием [172].

Тошнота, анорексия, потеря веса и недостаточность белка являются общими чертами прогрессирующей СН. Причинами этих явлений считаются отеки кишечника, застой в печени, пептические язвы, нарушение функции почек, прием некоторых препаратов (например, дигоксина) [173]. Лечение должно включать оптимизацию терапии СН. В качестве противорвотного средства предпочтительным может быть лоразепам, так как большинство других противорвотных препаратов способны удлинять интервал QT.

Признаки депрессии у пациентов с СН развиваются в 20–40% случаев и связаны с ухудшением результатов лечения [174]. Первый шаг в лечении депрессивной симптоматики – устранение ее причин, включая боль и одышку. К сожалению, данные по фармакологической терапии при депрессии у пациентов с СН весьма ограничены. Небольшое контролируемое исследование у пациентов с депрессией и СН показало снижение уровня депрессии на фоне приема пароксетина [175]. Наоборот, исследование сертралина при депрессии и СН (SADHART-CHF) у 469 пациентов не обнаружило существенного эффекта препарата по сравнению с плацебо [176].

Несмотря на противоречивые данные исследований, многие врачи продолжают использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), психостимуляторы, такие как метилфенидат, или трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин [177]. При назначении СИОЗС в рамках паллиативной помощи следует помнить о таких возможных побочных эффектах, как гипонатриемия [178]. Пациентам с ХСН противопоказано назначение трициклических антидепрессантов (имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, кломипрамин) и нейролептиков (галоперидол, дроперидол, тиоридазин, пимозид и др.), обладающих доказанным кардиотоксическим эффектом, так как они могут вызывать снижение АД, ухудшение течения ХСН и аритмии [179–183].

10. Приоритетные направления исследований ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста

Должен быть проведен ретроспективный анализ данных высококачественных клинических испытаний

и крупных проспективных регистров для получения информации об эффективности и безопасности конкретных лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста.

Необходимы проспективные исследования у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и ФВ ЛЖ более 40%, чтобы определить показания к назначению и эффективность фармакологических вмешательств в отношении госпитализаций, качества жизни и функциональных возможностей больных. При планировании таких исследований необходимо учитывать выраженную гетерогенность этой плохо изученной популяции.

Требуются исследования, способные охарактеризовать двунаправленную связь между ХСН и когнитивными нарушениями у пожилых людей, а также клинические испытания вмешательств, замедляющих прогрессирование когнитивного спада.

Существует потребность в продолжении изучения влияния тревожно-депрессивных симптомов на клинические исходы и ответ на терапию у пациентов старшего возраста с ХСН. Они помогут лучше понять взаимосвязь между депрессией и когнитивной дисфункцией в этой популяции и оптимизировать вмешательства при этих коморбидных состояниях.

Необходимо разработать алгоритмы поддержки врачебных решений при отказе от тех или иных видов вмешательств и переходе к паллиативной помощи.

Требуется создание системной стратегии паллиативного ведения пожилых людей с ХСН (включая уход в хосписах и использование наркотических средств в домашних условиях) предполагающей принятие решений с учетом предпочтений пациента и его семьи.

Новые подходы к терапии могут сформироваться на основе дополнительных данных о роли внесердечных механизмов развития ХСН у пожилых пациентов. Ремоделирование центральных и периферических артерий, дегенерация и дисфункция мышечной системы в значительной степени определяют функциональный потенциал этой категории больных.

Необходимы исследования по поведенческим подходам к управлению ХСН. Исследования должны оценить диетические вмешательства, физические упражнения и их сочетания, определить их влияние на качество жизни, функциональные способности, сохранение независимости и клинические события.

Недостаточно данных о ценности механической поддержки кровообращения и имплантируемых устройств у пожилых пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, включая уровень осложнений, а также влияние на продолжительность качественной жизни, когнитивные нарушения, потребность в постороннем уходе, затраты здравоохранения.

Исследования, которые рассматривают ХСН как маркер снижения глобального резервного потенциала организма в целом, а не просто как изолированную аномалию сердечно-сосудистой системы, могут привести к значительным изменениям стратегии ведения этой категории пациентов.

Заключение

ХСН в пожилом и старческом возрасте имеет комплексные причины, являясь не только осложнением ССЗ, но и следствием структурно-функциональных изменений органов и тканей организма в результате естественного старения.

Мероприятия, направленные на профилактику ССЗ и старения в целом, могут сократить число страдающих этой патологией. Основные отличия ведения пожилых пациентов с ХСН определяются мультиморбидностью и гериатрическим контекстом. При выборе тактики ведения этой категории больных необходимо ориентироваться не на хронологический, а на биологический возраст, предполагающий оценку выраженности старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии.

Симптомы и признаки ХСН, а также результаты лабораторных тестов у пожилых, как правило, существенно отличаются от таковых у более молодых пациентов и имеют более низкую диагностическую ценность.

Приоритетной целью вмешательств у больных ХСН старших возрастных групп становится оптимизация качества жизни и функционального состояния, позволяющего пациенту сохранять самостоятельность и независимость от окружающих.

Традиционные модели терапии, сформировавшиеся на основе РКИ, часто упускают из виду особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста с мультиморбидностью и гериатрическими синдромами. Из-за отсутствия доказательной базы на эту категорию больных могут быть экстраполированы результаты исследований, полученных на более молодой популяции.

Однако надо понимать, что соотношение «польза/вред» от таких вмешательств определяется эмпирически. В сложных случаях решение о назначении или неназначении конкретных видов терапии должно быть принято консилиумом с соответствующей записью в медицинской документации.

Индивидуальный план ведения пациентов пожилого и старческого возраста должен строиться в соответствии с приоритетными целями конкретного больного и осуществляться мультидисциплинарной командой (терапевты, кардиологи, гериатры, медицинские сестры по уходу, социальные работники, родственники и др.).

Расширение использования системных информационных технологий в области здравоохранения сможет увеличить преємственность при переходе пациентов с одного уровня оказания помощи на другой (например, при выписке из больницы на амбулаторное наблюдение), сокращая тем самым вероятность ошибок в лекарственных назначениях.

Реабилитационные программы должны играть фундаментальную роль в оптимизации ведения этой категории пациентов.

Возрастание доли людей пожилого и старческого возраста в популяции, увеличение распространенности ХСН с возрастом и отсутствие разработанных подходов к ведению этой категории пациентов требует проведения масштабных исследований в этой области. В дополнение к обычным конечным точкам будущие исследования должны включать оценку когнитивных функций, функционального потенциала и возможности сохранять независимость.

Приложение 1. Оценка 4-летнего прогноза у пожилых людей (адаптировано из [16])

Данные	Баллы
Возраст (годы)	
60–64	1
65–69	2
70–74	3
75–79	4
80–84	5
>85	7
Мужской пол	2
Сахарный диабет	1
Злокачественная опухоль	2
Заболевание легких	2
Сердечная недостаточность	2
Индекс массы тела <25 кг/м ²	1
Курение	2
Неспособность самостоятельно мыться, управлять финансами	2
Сложно пройти несколько кварталов, подвинуть тяжелый предмет	2
	1
Баллы	Смертность (%)
0	0–1
1	1
2	1,5
3	3,5
4	5
5	5–8
6	9
7	12–15
8	19–20
9	20–24
10	27–28
11	43–45
12	44–48
13	54–59
≥14	64–67

Приложение 2. Оценка базовой активности в повседневной жизни, Katz индекс (адаптировано из [78])

Вид деятельности	Независимые (без помощи окружающих)	Зависимые (с помощью окружающих)
	Баллы (1). Действие выполняется самостоятельно или с минимальной помощью окружающих.	Баллы (0). Действие не может быть выполнено самостоятельно и требует помощи окружающих.
Купание	Купается полностью самостоятельно или требуется помощь в мытье одной части тела, такой как спина или нефункционирующая конечность.	Требуется помощь в мытье более чем одной части тела, в заходе и выходе в ванную или душевую кабину. Совершенно не способен самостоятельно купаться.
Одевание	Самостоятельно берет одежду из шкафов, одевается, включая застегивание пуговиц. Может требоваться помощь в надевании обуви.	Требуется помощь в одевании. Совершенно не способен самостоятельно одеться.
Пользование туалетом	Самостоятельно ходит в туалет, садится и встает с унитаза, снимает и надевает одежду.	Требуется сопровождение в туалет или использует подкладное судно.
Передвижение	Самостоятельно ложится и встает с кровати или кресла. Передвигается самостоятельно, возможно с использованием механических вспомогательных средств (трость, ходунки).	Требуется помощь в передвижении, подъеме с кровати или кресла. Совершенно не способен самостоятельно передвигаться.
Контроль выделительной системы	Полностью контролирует процесс мочеиспускания и дефекации.	Частично или полностью не контролирует процесс мочеиспускания и дефекации.
Питание	Ест самостоятельно без дополнительной помощи (приготовление пищи может заниматься другой человек).	Требуется помощь в приеме пищи. Не способен самостоятельно питаться. Требуется парентеральное питание.

Приложение 2 (продолжение). Оценка базовой активности в повседневной жизни, Barthel индекс (адаптировано из [184])

Прием пищи	10 – не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами; 5 – частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи; 0 – полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)
Личная гигиена	5 – не нуждаюсь в помощи (умывание, чистка зубов, бритье); 0 – нуждаюсь в помощи
Одевание	10 – не нуждаюсь в посторонней помощи; 5 – частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д.; 0 – полностью нуждаюсь в посторонней помощи
Прием ванны	5 – принимаю ванну без посторонней помощи; 0 – нуждаюсь в посторонней помощи
Контроль мочеиспускания	10 – контроль над мочеиспусканием; 5 – случайные инциденты недержания мочи; 0 – недержание мочи или катетеризация
Контроль дефекации	10 – контроль над дефекацией; 5 – случайные инциденты; 0 – недержание кала (или необходимость постановки клизм)
Посещение туалета	10 – не нуждаюсь в помощи; 5 – частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и надевание брюк и т.д.); 0 – нуждаюсь в использовании судна, утки
Вставание с постели (передвижение с кровати на стул и обратно)	15 – не нуждаюсь в помощи; 10 – нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке; 5 – могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна физическая поддержка 1 или 2-х людей; 0 – не способен встать с постели даже с посторонней помощью, не удерживает баланс в положении сидя
Передвижение (на ровной поверхности)	15 – могу без посторонней помощи передвигаться на расстояние более 50 метров; 10 – могу передвигаться с посторонней помощью (вербальной или физической) на расстояние более 50 метров; 5 – могу передвигаться с помощью инвалидной коляски на расстояние более 50 метров; 0 – не способен к передвижению или передвигается на расстояние менее 50 метров;
Подъем по лестнице	10 – не нуждаюсь в помощи; 5 – нуждаюсь в наблюдении или поддержке; 0 – не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой

Приложение 3. Оценка способности к сопутствующей деятельности в повседневной жизни (адаптировано из [79])

Деятельность	Баллы
<i>Способность пользоваться телефоном</i>	
1. Пользуется телефоном по собственной инициативе. Выбирает и набирает номера телефонов.	1
2. Набирает несколько хорошо известных номеров.	1
3. Отвечает на звонки, но не набирает номеров.	1
4. Совсем не пользуется телефоном.	0
<i>Покупки</i>	
1. Решает все вопросы по покупкам самостоятельно.	1
2. Совершает самостоятельные покупки в небольшом объеме.	0
3. Требуется сопровождения во время любых покупок.	0
4. Не способен совершать покупки.	0
<i>Приготовление пищи</i>	
1. Планирует, готовит пищу и сервирует стол самостоятельно.	1
2. Самостоятельно готовит пищу, если ему предлагают необходимые ингредиенты.	0
3. Согревает и сервирует готовую еду или готовит еду самостоятельно, но не придерживается диеты по правильному питанию	0
4. Требуется приготовление пищи и сервировка вспомогательным лицом.	0
<i>Ведение домашнего хозяйства</i>	
1. Ведет домашнее хозяйство самостоятельно, иногда требуется помощь (тяжелая работа).	1
2. Выполняет легкую домашнюю работу (например, может помыть посуду и застелить кровать).	1
3. Выполняет легкую домашнюю работу, но не добивается необходимых показателей чистоты.	1
4. Требуется помощи во всех видах домашней работы.	1
5. Не принимает участия в ведении домашнего хозяйства.	0
<i>Стирка</i>	
1. Занимается всей стиркой самостоятельно.	1
2. Стирает мелкие вещи, полощет носки, чулки и т. д.	1
3. Вся стирка должна осуществляться другими.	0
<i>Передвижение транспортом</i>	
1. Передвигается самостоятельно на общественном транспорте или водит машину.	1
2. Самостоятельно передвигается на такси, но не пользуется общественным транспортом.	1
3. Пользуется общественным транспортом в сопровождении других людей.	1
4. Пользуется такси или автомобилем в сопровождении других людей.	0
5. Не пользуется никакими видами транспорта.	0
<i>Прием медикаментов</i>	
1. Самостоятельно принимает лекарства в назначенной дозе и в назначенное время.	1
2. Берет на себя ответственность за прием лекарств, если они приготовлены заранее в виде отдельных доз.	0
3. Не способен самостоятельно принимать свои лекарства.	0
<i>Ведение финансов</i>	
1. Самостоятельно ведет свою финансовую деятельность: контролирует бюджет, оплачивает налоги и счета, ходит в банк; следит за доходами.	1
2. Управляет ежедневными расходами, но нуждается в помощи при проведении банковских операций, при совершении больших покупок и т. п.	1
3. Не способен управлять деньгами.	0

Подсчет: в каждой категории отмечается описание деятельности, наиболее точно описывающее состояние пациента (1 или 0).
Общий балл будет от 0 (зависимый, требуется помощь для проживания в социуме) до 8 (независимый, не требуется поддержки для проживания в социуме).

**препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа
по мнению эндокринологов России²**



ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



Значимое снижение HbA1c¹



Стабильное снижение массы тела^{1*}

Снижение артериального давления^{1*}[illegible]

[†] При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата [3].

* Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ПП-07596 от 21/08/2014;

2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktoranabote.ru/2017/?rec=3648213781>. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Eurp. 2016 May 23.

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва, 2017.

Приложение 4. Тест «Встань и иди»

Тест «Встань и иди» для оценки походки у пожилых пациентов

Исходное положение. Пациент сидит на стуле со спинкой без подлокотников.

Инструкции для пациента

Встать

Пройти прямо 3 метра.

Развернуться и идти назад к стулу.

Сесть на стул.

Параметры оценки:

Баланс при сидении.

Переход из положения сидя в положение стоя.

Скорость и устойчивость движений.

Способность развернуться без потери равновесия.

Качественная оценка теста

(1) Нет риска падения	Хорошая координация движений без посторонней помощи при ходьбе.
(2) Небольшой риск падения	Контролируемые, но не четкие движения
(3) Определенный риск падения	Некоординированные движения
(4) Высокий риск падения	Требуется присмотр
(5) Очень высокий риск падения	Требуется постоянная физическая поддержка

Количественная оценка теста (необходимо засечь время от момента вставания со стула до повторного присаживания).

Среднее время выполнения теста в норме у пациентов разных возрастных групп составляет:

Возраст (лет)	Среднее время (сек.)
60–69	8,1 (7,1 до 9,0)
70–79	9,2 (8,2 до 10,2)
80–99	11,3 (10,0 до 12,7)

Приложение 5. Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН (модификация В. Ю. Мареева, 2000)

1.	Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть
4.	В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом 2 – с приподнятым головным концом +просыпается ночью от одышки 3 – сидя
5.	Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя
6.	Влажные хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких
7.	Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть
8.	Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см
9.	Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка
10.	Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст. 1 – от 100 до 120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.

Приложение 6. Выдержки из критериев Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года): лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста [97]

Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Качество доказательств	Сила рекомендаций
НПВП: аспирин >325 мг/сут., диклофенак, этодолак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, пироксикам	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов >75 лет, особенно принимающих системные глюкокортикостероиды, антикоагулянты, антиагреганты. Совместное применение с ингибиторами протонной помпы снижает, но не устраняет риск желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений и перфораций увеличивается на 1% при применении НПВП в течение 3–6 месяцев и на 2–4% – в течение 1 года.	Избегать применения; если другой альтернативы нет, то применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы	Среднее	Сильные
Аспирин для первичной сердечно-сосудистой профилактики	Недостаточно доказательств превышения пользы над риском у пациентов >80 лет	С осторожностью у пациентов >80 лет	Среднее	Слабые
Прасутрел	Повышенный риск кровотечений у пациентов пожилого возраста	С осторожностью у пациентов >75 лет	Среднее	Слабые
Дабигатран	Повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов >75 лет; недостаточно доказательств эффективности и безопасности у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин	С осторожностью у пациентов 75 лет и старше или с клиренсом креатинина <30 мл/мин	Среднее	Слабые

Приложение 6 (продолжение). Выдержки из критериев Beers (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года): лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста [97]

Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Качество доказательств	Сила рекомендаций
Спинолактон в дозе более 25 мг/сут.	Высокий риск гиперкалиемии при СН у пожилых, особенно при совместном применении с НПВП, иАПФ, антагонистами ангиотензиновых рецепторов, препаратами калия	Избегать применения	Среднее	Сильные
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин, перфеназин, амитриптилин	Высокий антихолинергический потенциал; могут вызвать выраженную седацию, ортостатическую гипотонию	Избегать применения	Высокое	Сильные
Бензодиазепины короткого (алпразолам, лоразепам, оксазепам, темазепам) и длительного действия (кло-разепат, хлордiazепоксид, клоназепам, диазепам)	У пожилых имеются высокая чувствительность к бензодиазепинам и замедление метаболизма препаратов длительного действия. Увеличивают риск когнитивных расстройств, делирия, падений, переломов и аварий. Могут применяться при генерализованных неврологических расстройствах, синдроме отмены алкоголя, в анестезиологии и у агонирующих пациентов.	Избегать использования при бессоннице, делирии и возбуждении	Высокое	Сильные
Небензодиазепиновые снотворные: золипидем, залеплон	Нежелательные эффекты у пожилых сходны с таковыми бензодиазепинов (реже)	Избегать длительного использования (более 90 дней)	Среднее	Сильные
Нифедипин короткого действия	Может вызвать выраженную гипотонию; повышение риска ишемии миокарда	Избегать применения	Высокое	Сильные

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Folsom AR, Yamagishi K, Hozawa A, Chambless LE. Absolute and Attributable Risks of Heart Failure Incidence in Relation to Optimal Risk Factors. Circulation: Heart Failure. 2009;2(1):11–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.794933
3. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Archives of Internal Medicine. 2001;161(7):996–1002. PMID: 11295963
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):447–54. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(4):e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
6. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112–5. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7(3):112–5.]
7. Артемьева Е. Г., Маленкова В. Ю., Фролова Е. В. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике. Медицинский альманах. 2011;(16):S1–4. [Artemieva E. G., Malenkova V. Yu., Frolova E. V. The prevalence of arterial hypertension at chronic cardiac insufficiency in Chuvash Republic. Medical almanac. 2011;16:S1–4.]
8. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. А., Мищенко Т. А., Кузьмина Ю. С., Раемгулов Р. А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(4):32–4. [Sergeeva E. M., Malishevsky M. V., Vasina A. A., Mishchenko T. A., Kuzmina Yu. S., Raemgulov R. A. Chronic heart failure treatment in primary municipal health services in Tyumen. Medical science and education of the Ural. 2015;16(4):32–4.]
9. Шакирова Р. М., Галявич А. С., Камалов Г. М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6(2):72–3. [Shakirova R. M., Galyavich A. S., Kamalov G. M. Prevalence of cardiovascular diseases and diabetes mellitus and their relationship with symptoms of chronic heart failure in the Republic of Tatarstan. Russian Heart Failure Journal. 2005;6(2):72–3.]
10. Смирнова Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Российский кардиологический журнал. 2010;(2):78–83. [Smirnova E. A. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan Region. Russian journal of cardiology. 2010;2:78–83.]
11. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):4–7. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V., Galyavich A. S. et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(1):4–7.]
12. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
13. Ahmed A. Clinical Manifestations, Diagnostic Assessment, and Etiology of Heart Failure in Older Adults. Clinics in Geriatric Medicine. 2007;23(1):11–30. DOI: 10.1016/j.cger.2006.08.002
14. Rich MW, Kitzman D. Heart failure in octogenarians: a fundamentally different disease. American Journal of Geriatric Cardiology. 2000;9(5 suppl1):97–104
15. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric Conditions and Subsequent Mortality in Older Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(4):309–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.066

16. Lee SJ. Development and Validation of a Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2006;295(7):801. DOI: 10.1001/jama.295.7.801
17. Rich MW. Geriatric Heart Failure: A Call for Papers. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(4):247–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.02.005
18. Huffman MD, Berry JD, Ning H, Dyer AR, Garside DB, Cai X et al. Lifetime Risk for Heart Failure Among White and Black Americans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(14):1510–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.022
19. Writing Group Members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics -2010 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
20. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM. Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994–2003. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(4):418. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.80
21. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119(4):S15–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172
22. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
23. Roger VL. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004;292(3):344. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
24. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(15):1682–8. PMID: 12153370
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
26. Spargias K, Manginas A, Pavlides G, Khoury M, Stavridis G, Rellia P et al. Transcatheter aortic valve implantation: first Greek experience. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheoresi*. 2008;49(6):397–407. PMID: 19110926
27. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(6):2111–5. DOI: 10.1016/j.jthoracsurg.2006.07.048
28. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K et al. The Population Burden of Heart Failure Attributable to Modifiable Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1640–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.022
29. Olivieri F, Recchioni R, Marcheselli F, Abbatecola AM, Santini G, Borghetti G et al. Cellular senescence in cardiovascular diseases: potential age-related mechanisms and implications for treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(9):1710–9. PMID: 23061728
30. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5(4):427–34. PMID: 12921803
31. Abete P, Testa G, Della-Morte D, Gargiulo G, Galizia G, de Santis D et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(4):529–51. DOI: 10.1007/s10741-012-9363-6
32. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(3):417–26. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.001
33. Pirmohamed A, Kitzman DW, Maurer MS. Heart failure in older adults: embracing complexity. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(1):8–14. DOI: 10.11909/j.jissn.1671-5411.2016.01.020
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
35. Ekundayo OJ, Howard VJ, Safford MM, McClure LA, Arnett D, Allman RM et al. Value of Orthopnea, Paroxysmal Nocturnal Dyspnea, and Medications in Prospective Population Studies of Incident Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(2):259–64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.025
36. Ahmed A. Chronic Heart Failure in Older Adults. *Medical Clinics of North America*. 2011;95(3):439–61. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.02.001
37. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4):968–74. PMID: 8409071
38. Sochowski RA, Dubbin JD, Naqvi SZ. Clinical and hemodynamic assessment of the hepatojugular reflux. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66(12):1002–6. PMID: 2220606
39. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(8):574–81. DOI: 10.1056/NEJMoa010641
40. Curtis JP, Selzer JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F et al. The Obesity Paradox: Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(1):55. DOI: 10.1001/archinte.165.1.55
41. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):647–54. DOI: 10.1056/NEJMoa031681
42. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(8):768–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064
43. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
44. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
45. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
47. Glick D, deFilippi CR, Christenson R, Gottdiener JS, Seliger SL. Long-Term Trajectory of Two Unique Cardiac Biomarkers and Subsequent Left Ventricular Structural Pathology and Risk of Incident Heart Failure in Community-Dwelling Older Adults at Low Baseline Risk. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(4):353–60. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.007
48. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350(mar04 22):h910–h910. DOI: 10.1136/bmj.h910
49. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
50. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(4):537–41. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022
51. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in

- a community population of patients with suspected heart failure. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 2006;56(526):327–33. PMID: 16638247
52. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*. 2000;6(3):194–200. DOI: 10.1054/jcaf.2000.9676
 53. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *The Lancet*. 1997;350(9088):1349–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)06031-5
 54. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(4):274–9. PMID: 11566457
 55. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):729–34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013
 56. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161–7. DOI: 10.1056/NEJMoa020233
 57. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(8):948–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
 58. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: Results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *American Heart Journal*. 2006;151(5):1006–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.10.017
 59. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Fedecostante M, Giordano P, Gattafoni P et al. NT-proBNP and Its Correlation with In-Hospital Mortality in the Very Elderly without an Admission Diagnosis of Heart Failure. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0153759. DOI: 10.1371/journal.pone.0153759
 60. Berdagué P, Caffin P-Y, Barazer I, Vergnes C, Sedighian S, Letrillard S et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *American Heart Journal*. 2006;151(3):690–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.04.004
 61. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):859–67. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
 62. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):976–82. PMID: 12225726
 63. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
 64. McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, Singh M, Kane RL, Weston SA et al. Measuring frailty in heart failure: A community perspective. *American Heart Journal*. 2013;166(4):768–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.008
 65. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;35(12):723–30. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01572.x
 66. Lupón J, González B, Santaegüenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Revista Espanola De Cardiologia*. 2008;61(8):835–42. PMID: 18684366
 67. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M158–166. PMID: 11253157
 68. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(11):1616–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.375
 69. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;67(6):641–5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03419.x
 70. Cudmore V, Henn P, O'Tuathaigh CMP, Smith S. Age-Related Hearing Loss and Communication Breakdown in the Clinical Setting. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017;143(10):1054. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1248
 71. Wattamwar K, Qian ZJ, Otter J, Leskowitz MJ, Caruana FF, Siedlecki B et al. Increases in the Rate of Age-Related Hearing Loss in the Older Old. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017;143(1):41. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.2661
 72. Committee on Accessible and Affordable Hearing Health Care for Adults, Board on Health Sciences Policy, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Hearing Health Care for Adults: Priorities for Improving Access and Affordability*. -Washington, D.C.: National Academies Press; Editors: Blazer, DG, Domnitz, S, Liverman, CT. ISBN 978-0-309-43926-8
 73. Senn N, Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice. *Frontiers in Medicine*. 2015;2. DOI: 10.3389/fmed.2015.00078
 74. Fried TR, McGraw S, Agostini JV, Tinetti ME. Views of Older Persons with Multiple Morbidities on Competing Outcomes and Clinical Decision-Making: MULTIPLE MORBIDITIES AND DECISION-MAKING. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(10):1839–44. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01923.x
 75. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. 2013;36(2):555–64. DOI: 10.1016/j.cct.2013.09.014
 76. Katz S, Akpom CA. A Measure of Primary Sociobiological Functions. *International Journal of Health Services*. 1976;6(3):493–508. DOI: 10.2190/UURL-2RYU-WRYD-EY3K
 77. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep 63-6. [Report]. Civil Aeromedical Research Institute (U.S.). 1963;(53):1–8. PMID: 14131272
 78. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist*. 1970;10(1):20–30. PMID: 5420677
 79. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86. PMID: 5349366
 80. Захаров В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):98–106. [Zakharov V. V. Neuropsychological tests. Necessity and possibility of application. *Consilium Medicum*. 2011;13(2):98–106.]
 81. Fleming KC, Evans JM, Weber DC, Chutkan DS. Practical Functional Assessment of Elderly Persons: A Primary-Care Approach. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995;70(9):890–910. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)63949-9
 82. Nordin E, Lindelöf N, Rosendahl E, Jensen J, Lundin-olsson L. Prognostic validity of the Timed Up-and-Go test, a modified Get-Up-and-Go test, staff's global judgement and fall history in evaluating fall risk in residential care facilities. *Age and Ageing*. 2008;37(4):442–8. DOI: 10.1093/ageing/afn101
 83. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001). 2006;29(2):64–8. PMID: 16914068
 84. Tadjibaev P, Frolova E, Gurina N, Degryse J, Vaes B. The relationship between physical performance and cardiac function in an elderly Russian cohort. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014;59(3):554–61. DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.003
 85. Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Асташкин Е. И., Вёрткин А. Л., Глезер М. Г., Лопатин Ю. М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(5):321–36. [Mareev V. Yu., Arutyunov G. P., Astashkin E. I., Vertkin A. L., Glezer M. G., Lopatin Yu. M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(5):321–6.] DOI: 10.18087/rhfj.2014.5.2024
 86. Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие

- прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(5):255–66. [Mareev Yu. V., Gerasimova V. V., Goriunova T. V., Petrukhina A. A., Danielian M. O., Kapanadze L. G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012;13(5):255–66.]
87. Brach JS, Simonsick EM, Kritchevsky S, Yaffe K, Newman AB, for the Health, Aging and Body Composition Study Research Group. The Association Between Physical Function and Lifestyle Activity and Exercise in the Health, Aging and Body Composition Study: PHYSICAL ACTIVITY AND PHYSICAL FUNCTION. Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52(4):502–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52154.x
 88. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. Heart (British Cardiac Society). 2002;87(3):235–41. PMID: 11847161
 89. Johnstone MJ. Quality versus quantity of life: who should decide? The Australian Journal of Advanced Nursing: A Quarterly Publication of the Royal Australian Nursing Federation. 1988;6(1):30–7. PMID: 2980628
 90. Foebel AD, Liperoti R, Gambassi G, Gindin J, Ben Israel J, Bernabei R et al. Prevalence and Correlates of Cardiovascular Medication Use Among Nursing Home Residents With Ischemic Heart Disease: Results From the SHELTER Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2014;15(6):410–5. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.12.085
 91. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG et al. Polypharmacy and Mortality Among Nursing Home Residents With Advanced Cognitive Impairment: Results From the Shelter Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2013;14(6):450.e7–450.e12. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.014
 92. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(16):e894–918. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000483
 93. Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Portenoy RK, Tennstedt SL. Symptom Distress and Quality of Life in Patients with Advanced Congestive Heart Failure. Journal of Pain and Symptom Management. 2008;35(6):594–603. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.007
 94. Prybys KM, Melville KA, Hanna JR. Polypharmacy in the Elderly: Clinical Challenges in Emergency Practice - Part I. 2002-05-20. AHC Media: Continuing Medical Education Publishing. <https://www.reliasmedia.com/articles/119992-polypharmacy-in-the-elderly-clinical-challenges-in-emergency-practice-part-i>. [Internet] 2002. Available at: <https://www.reliasmedia.com/articles/119992-polypharmacy-in-the-elderly-clinical-challenges-in-emergency-practice-part-i>
 95. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, DeKosky ST, Furberg C et al. Use of Herbal Medicine and Other Dietary Supplements in Community-Dwelling Older People: Baseline Data from the Ginkgo Evaluation of Memory Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(11):1725–35. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00942.x
 96. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional Medicine in the United States – Prevalence, Costs, and Patterns of Use. New England Journal of Medicine. 1993;328(4):246–52. DOI: 10.1056/NEJM199301283280406
 97. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(11):2227–46. DOI: 10.1111/jgs.13702
 98. Wickop B, Härterich S, Sommer C, Daubmann A, Baehr M, Langebrake C. Potentially Inappropriate Medication Use in Multimorbid Elderly Inpatients: Differences Between the FORTA, PRISCUS and STOPP Ratings. Drugs - Real World Outcomes. 2016;3(3):317–25. DOI: 10.1007/s40801-016-0085-2
 99. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/START Criteria. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011;89(6):845–54. DOI: 10.1038/clpt.2011.44
 100. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients: Potentially inappropriate prescribing in older populations. British Journal of Clinical Pharmacology. 2014;77(1):201–10. DOI: 10.1111/bcp.12161
 101. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-Based Medication Reconciliation Practices: A Systematic Review. Archives of Internal Medicine. 2012;172(14). DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2246
 102. Kanaan AO, Donovan JL, Duchin NP, Field TS, Tjia J, Cutrona SL et al. Adverse Drug Events After Hospital Discharge in Older Adults: Types, Severity, and Involvement of Beers Criteria Medications. Journal of the American Geriatrics Society. 2013;61(11):1894–9. DOI: 10.1111/jgs.12504
 103. Vetrano DL, Lattanzio F, Martone AM, Landi F, Brandi V, Topinkova E et al. Treating heart failure in older and oldest old patients. Current Pharmaceutical Design. 2015;21(13):1659–64. PMID: 25633115
 104. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
 105. Little WC, Wesley-Farrington DJ, Hoyle J, Brucks S, Robertson S, Kitzman DW et al. Effect of candesartan and verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2004;43(2):288–93. PMID: 14716219
 106. Groban L, Pailles NA, Bennett CD, Carter CS, Chappell MC, Kitzman DW et al. Growth hormone replacement attenuates diastolic dysfunction and cardiac angiotensin II expression in senescent rats. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 2006;61(1):28–35. PMID: 16456192
 107. Lasocki S, Iglarz M, Seince P-F, Vuillaumier-Barrot S, Vicaute E, Henrion D et al. Involvement of renin-angiotensin system in pressure-flow relationship: role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Anesthesiology. 2002;96(2):271–5. PMID: 11818755
 108. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
 109. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum: Candesartan across the ejection fraction spectrum. European Journal of Heart Failure. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
 110. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
 111. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005;26(3):215–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
 112. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M et al. Beta-Blockade with Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(23):2150–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.046
 113. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. European Heart Journal. 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564
 114. Upadhyaya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2015;83:73–87. DOI: 10.1016/j.jymcc.2015.02.025
 115. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1999;341(10):709–17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
 116. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ et al. Clinical Benefit of Eplerenone in Patients With Mild Symptoms of Systolic Heart Failure Already Receiving Optimal Best Practice Background Drug Therapy: Analysis of the EMPHASIS-HF Study. Circulation: Heart Failure. 2013;6(4):711–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173

117. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOP-CAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
118. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(5):455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464
119. Kotecha D. Efficacy of beta-blockers in heart failure according to left ventricular ejection fraction: An individual patient level analysis of double-blind randomised trials. [Internet]. 2017. Available at: http://congress365.escardio.org/Presentation/162249#.WjYgFFV1_cs
120. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(3):323–9. PMID: 17389731
121. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114(5):397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347
122. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal*. 2006;27(2):178–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687
123. Lalia AZ, Dasari S, Robinson MM, Abid H, Morse DM, Klaus KA et al. Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. *Aging*. 2017; DOI: 10.18632/aging.101210
124. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, Singh SN, Morgan CJ, Faselis C et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2018;3(4):288. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5365
125. Ferreira JP, Duarte K, Pfeffer MA, McMurray JJV, Pitt B, Dickstein K et al. Association between mean systolic and diastolic blood pressure throughout the follow-up and cardiovascular events in acute myocardial infarction patients with systolic dysfunction and/or heart failure: an analysis from the High-Risk Myocardial Infarction: BP and outcomes in myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):323–31. DOI: 10.1002/ehf.1131
126. Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Попов С. В., Покушалов Е. А., Сулимов В. А., Голицин С. П. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М.: ВНОА; 702 p. [Revishvili A. Sh., Shlyakhto E. V., Popov S. V., Pokushalov E. A., Sulimov V. A., Golitsin S. P. et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. – М.: VNOA, 2017. – 702p.]. ISBN 978-5-9500922-0-6
127. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134(13):e282–93. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000435
128. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
129. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232
130. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539–49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496
131. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *European Heart Journal*. 2011;32(6):686–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr022
132. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R et al. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1854–62. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
133. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet (London, England)*. 1994;344(8936):1523–8. PMID: 7983951
134. Heldman D, Mulvihill D, Nguyen H, Messenger JC, Rylaarsdam A, Evans K et al. True incidence of pacemaker syndrome. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 1990;13(12 Pt 2):1742–50. PMID: 1704534
135. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, Sharma A, Cook JR, Bhandari AK et al. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(10):872–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.057
136. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540
137. Santangeli P, Di Biase L, Russo AD, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P et al. Meta-analysis: Age and Effectiveness of Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(9):592. DOI: 10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00009
138. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT et al. Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients with Comorbidities. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):623–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.007
139. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(13):1221–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029
140. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):951–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06100-1
141. Pfisterer M. Long-Term Outcome in Elderly Patients With Chronic Angina Managed Invasively Versus by Optimized Medical Therapy: Four-Year Follow-Up of the Randomized Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME). *Circulation*. 2004;110(10):1213–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140983.69571.BA
142. Wenger NK, Helmy T, Patel AD, Lerakis S. Evidence-based management of coronary artery disease in the elderly – current perspectives. *MedGenMed: Medscape General Medicine*. 2005;7(2):75. PMID: 16369453
143. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA et al. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction Clinical Perspective: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134(18):1314–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800
144. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
145. Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Беграббекова Ю. Л., Орлова Я. А., Рылова А. К., Аронов Д. М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41–66. [Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A., Rylova A. K., Aronov D. M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41–66.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339
146. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, Mauro GL, Moretti A, Giamattei MT et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2014;11(3):215–21. PMID: 25568656

147. Орлова Я. А. Особенности физической реабилитации пожилых пациентов с ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):365–75. [Orlova Ya. A. Features of physical rehabilitation for elderly patients with CHF. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):365–75.]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.5.2295
148. McMurray JJV. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(48):3467–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv565
149. Brüllmann S, Dichtl W, Paoli U, Haegeli L, Schmied C, Steffel J et al. Comparison of Benefit and Mortality of Implantable Cardioverter–Defibrillator Therapy in Patients Aged ≥75 Years Versus Those <75 Years. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(5):712–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.030
150. Dev S, Abernethy AP, Rogers JG, O'Connor CM. Preferences of people with advanced heart failure—a structured narrative literature review to inform decision making in the palliative care setting. *American Heart Journal*. 2012;164(3):313–319.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.023
151. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Sleep Apnea, Renal Dysfunction, Mechanical Circulatory Support, and Palliative Care. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(3):319–38. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.03.011
152. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M et al. Palliative Care in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(3):331–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.030
153. Lindvall C, Hultman TD, Jackson VA. Overcoming the Barriers to Palliative Care Referral for Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1). DOI: 10.1161/JAHA.113.000742
154. Walke LM, Gallo WT, Tinetti ME, Fried TR. The Burden of Symptoms Among Community-Dwelling Older Persons With Advanced Chronic Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(21):2321. DOI: 10.1001/archinte.164.21.2321
155. Bekelman DB, Nowels CT, Allen LA, Shakar S, Kutner JS, Matlock DD. Out-patient Palliative Care for Chronic Heart Failure: A Case Series. *Journal of Palliative Medicine*. 2011;14(7):815–21. DOI: 10.1089/jpm.2010.0508
156. Heo S, Doering LV, Widener J, Moser DK. Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2008;17(2):124–32. PMID: 18310649
157. Bekelman DB, Rumsfeld JS, Havranek EP, Yamashita TE, Hutt E, Gottlieb SH et al. Symptom Burden, Depression, and Spiritual Well-Being: A Comparison of Heart Failure and Advanced Cancer Patients. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(5):592–8. DOI: 10.1007/s11606-009-0931-y
158. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
159. Reinke LE, Slatore CG, Uman J, Udriș EM, Moss BR, Engelberg RA et al. Patient–Clinician Communication about End-of-Life Care Topics: Is Anyone Talking to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Journal of Palliative Medicine*. 2011;14(8):923–8. DOI: 10.1089/jpm.2010.0509
160. Williams SG, Wright DJ, Marshall P, Reese A, Tzeng B-H, Coats AJS et al. Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(9):1085–6. PMID: 12923038
161. Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(1):147–52. PMID: 8996307
162. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(6):753–6. PMID: 12453546
163. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of Opioids on Breathlessness and Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(7):1079–92. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-034OC
164. Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*. 2014;348(jan30 2):g445–g445. DOI: 10.1136/bmj.g445
165. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(19):2025–33. DOI: 10.1056/NEJMoa051001
166. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(9):1602–8. PMID: 12427412
167. Gysels MH, Higginson IJ. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: Threats and resources. *Palliative and Supportive Care*. 2009;7(02):153. DOI: 10.1017/S1478951509000200
168. Evangelista LS, Moser DK, Westlake C, Pike N, Ter-Galstanyan A, Dracup K. Correlates of fatigue in patients with heart failure. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2008;23(1):12–7. PMID: 18326992
169. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A et al. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2001;80(3):206–14; quiz 215–6, 224. PMID: 11237275
170. Goodlin SJ, Wingate S, Albert NM, Pressler SJ, Houser J, Kwon J et al. Investigating Pain in Heart Failure Patients: The Pain Assessment, Incidence, and Nature in Heart Failure (PAIN-HF) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(10):776–83. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.007
171. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
172. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;Volume 12:709–20. DOI: 10.2147/CIA.S113576
173. De Smedt RHE, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Jaarsma T. Perceived medication adverse effects and coping strategies reported by chronic heart failure patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(2):233–42. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01954.x
174. Sullivan M, Levy WC, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10(5):390–6. PMID: 15470649
175. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, Katzen S, Vesely MR, Greenberg N et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2007;153(5):868–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.02.024
176. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD et al. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(9):692–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.068
177. Bekelman D, Sullivan MD. Depression and Anxiety in Patients with Chronic Heart Failure.
178. Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2001;16(5):484–93. PMID: 11376464
179. Glassman AH. Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants. *Annual Review of Medicine*. 1984;35(1):503–11. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.002443
180. Goldberg RJ, Capone RJ, Hunt JD. Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose. Issues for monitoring policy. *JAMA*. 1985;254(13):1772–5. PMID: 4032678
181. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Current Medicinal Chemistry*. 1999;6(6):469–80. PMID: 10213794
182. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(1):381–9. PMID: 12065741
183. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *European Journal of Pharmacology*. 2002;441(3):137–40. PMID: 12063084

Материал поступил в редакцию 27/06/2018



Зилт®

клопидогрел
таблетки 75 мг

Сохраняя течение жизни

12
лет⁽¹⁾

Зарегистрированные показания ⁽²⁾	Схема дозирования ⁽²⁾
Профилактика атеротромботических событий у пациентов: • перенесших ишемический инсульт; • перенесших инфаркт миокарда; • имеющих установленное заболевание периферических артерий.	75 мг 1 раз в сутки
Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом: • без подъёма сегмента ST, включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; * • с подъёмом сегмента ST. *	300 мг однократно, затем - 75 мг 1 раз в сутки
Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)*	75 мг 1 раз в сутки

*В комбинации с ацетилсалициловой кислотой

Источник информации: 1. Согласно данным официального сайта Государственного реестра лекарственных средств, www.grls.rosminzdrav.ru от 01.03.2018 г.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зилт® от 26.06.2017г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru



Наши инновации и опыт —
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

