



А.Н. Беловол,
чл.-корр. НАМН Украины,
д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный
медицинский университет/



И.И. Князькова,
д. мед. н., доцент
/Харьковский национальный
медицинский университет/

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Сердечная недостаточность является одной из важных проблем здравоохранения в развитых странах, особенно у людей пожилого возраста (≥ 65 лет). В качестве объяснения можно привести, по крайней мере, пять причин. Во-первых, сердечная недостаточность (СН) является прогрессирующим синдромом, обычно развивающимся в период конечной стадии сердечно-сосудистого континуума, и частой причиной госпитализации пациентов пожилого возраста. Во-вторых, постоянный рост количества лиц пожилого возраста и особенно предрасположенных к появлению СН в связи с биологическими факторами и наличием сопутствующих заболеваний, ассоциированных со старением. В-третьих, улучшение лечения сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда, артериальной гипертензии (АГ), и в связи с этим – увеличение числа пациентов более молодого возраста с сердечно-сосудистой патологией (в частности, моложе 65 лет), которые доживают до старости, что ведет к потенциальному росту СН у пожилых людей. В-четвертых, ишемическая болезнь сердца (ИБС), кроме АГ, часто встречающаяся у лиц пожилого возраста, является распространенной причиной СН. В-пятых, широко распространенный у лиц старших возрастных групп инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST имеет особенно тяжелые последствия, поскольку приводит к более тяжелой дисфункции левого желудочка, ремоделированию сердца и развитию СН, чем у пациентов

более молодого возраста. В представленной статье рассматриваются вопросы патогенеза и терапевтических мероприятий у пациентов пожилого возраста с СН.

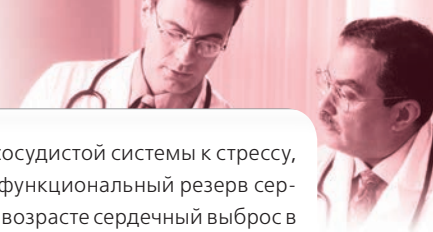
В развитых странах возраст 65 лет совпадает с пенсионным и воспринимается как пограничный для определения пожилых людей, а также считается началом старости. Поскольку старение – прогрессивный биологический процесс, считается, что преклонный возраст начинается тогда, когда уже невозможен активный общественный вклад. Успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ, ИБС (особенно инфаркт миокарда) и СН, способствуют увеличению популяции лиц пожилого возраста. Так, в популяционных исследованиях, выполненных в период 1980–2000 гг., обычно больные с СН – это люди пожилого возраста, с существенной долей лиц в возрасте старше 80 лет. Отмечается рост заболеваемости СН во всем мире, особенно часто – среди лиц пожилого возраста. Наиболее частой причиной СН в США является перенесенный инфаркт миокарда и АГ. Уровень заболеваемости СН приближается к 10 на 1000 у лиц пожилого возраста и в 75% случаев – в связи с наличием АГ. Риск развития СН также увеличивается с возрастом и степенью тяжести АГ. Часто диагноз устанавливается в период госпитализации, у 80% госпитализированных пациентов – в возрасте старше 80 лет. Важно отметить, что для лечения больных на амбулаторном этапе

используются дорогостоящие терапевтические вмешательства, плюс необходимость повторных госпитализаций, которые являются более частыми у людей пожилого возраста. Так, затраты на ведение пациентов с СН в 2010 году увеличились до 39,2 млрд долларов. Смертность в результате хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается высока, до одной трети пациентов пожилого возраста умирают в течение 1 года от первой госпитализации по поводу ХСН.

Значительные успехи в лечении ХСН с систолической дисфункцией достигнуты за последние 30 лет в связи с внедрением ряда фармакологических средств, позволивших благоприятно изменять естественное течение этого синдрома. Эти препараты широко назначают пациентам пожилого возраста с ХСН, несмотря на то, что в клинические испытания включают недостаточное количество лиц пожилого возраста.

Физиология сосудов в процессе старения

В норме процесс старения ассоциируется со снижением податливости центральных артерий вследствие ряда возрастных изменений структурных компонентов артериальной стенки. У людей пожилого возраста увеличивается количество коллагена в стенке артерий, количество поперечных связей в фибриллах коллагена возрастает, что приводит к замедлению скорости его обмена. Связанное с возрастом



повышение эластазы приводит к снижению уровня эластина в центральных артериях с последующим снижением их эластичности и растяжимости. Кроме структурных изменений, с возрастом нарушается функция эндотелия, сопровождающаяся снижением образования оксида азота (NO), что приводит к снижению NO-зависимой вазодилатации. Другие изменения, включающие увеличение специфических матричных металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста- β_1 и ангиотензина II, также приводят к дисфункции эндотелия.

Результатом снижения податливости и эластичности сосудов является изолированная систолическая гипертензия, часто встречающаяся в клинической практике. Для этого синдрома характерно изолированное повышение систолического артериального давления и увеличение пульсового давления. Неспособность сосудов, подверженных возрастным изменениям, адекватно абсорбировать энергию пульсовой волны систолического выброса крови от сердца, преобразуется в кинетическую энергию за счет увеличения скорости кровотока через аорту и центральные артерии. Нарастание скорости кровотока приводит к преждевременному отражению пульсовой волны назад к сердцу, которая происходит в период систолы и увеличивает постнагрузку на сердце. В норме отраженная волна, возвращаясь к сердцу в период диастолы, увеличивает коронарный кровоток. Снижение коронарной перфузии в сочетании с увеличением постнагрузки может привести к ишемии миокарда у лиц пожилого возраста, даже без тяжелых атеросклеротических поражений, особенно при повышенной потребности миокарда в кислороде (при гипертрофии левого желудочка) или снижении объема доставки кислорода (при анемии).

Изменения физиологии сердца с возрастом

У людей пожилого возраста, как правило, наблюдается увеличение массы сердца. Даже при отсутствии повышенной постнагрузки, например, при системной АГ или стенозе аортального клапана, выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка. Отмечается уменьшение количества миоцитов желудочков (из-за апоптоза и некроза), оставшиеся миоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофия миоцитов может быть результатом увеличенной постнагрузки вследствие атеросклероза, как отмечено выше, может

ассоциироваться с хроническим воздействием стресса. Активность фибробластов также влияет на функцию сердца у лиц старших возрастных групп. Фибробласты принимают участие в желудочковом ремоделировании, соединяя оставшиеся миоциты для улучшения сердечного выброса, но избыточный фиброз уменьшает податливость желудочка и приводит к дисфункции.

Физиологические изменения в процессе старения приводят к I стадии диастолической дисфункции (нарушение релаксации). Более выраженная диастолическая дисфункция может приводить к синдрому сердечной недостаточности. Фракция выброса левого желудочка остается неизменной в норме при старении. Другой частой находкой в исследованиях у людей пожилого возраста с визуализацией сердца является так называемая «сигмовидная перегородка», характеризующаяся резким углом между межжелудочковой перегородкой и корнем аорты, иногда в сочетании с локальной гипертрофией межжелудочковой перегородки. Обсуждается способность этого структурного изменения вызывать препятствие для оттока из левого желудочка. Хотя в покое градиента нет, в условиях стресса и небольшого объема желудочка (например, уменьшение внутрисосудистого объема) градиент может развиваться, что ведет к появлению симптомов обструкции.

Склероз аортального клапана часто встречается у пациентов пожилого возраста и считается нормальным следствием старения, хотя утолщение створок аортального клапана не представляет препятствий для кровотока. Распространенность склероза аортального клапана составляет до 40% у лиц в возрасте 75 лет. Поскольку склеротические изменения аортального клапана не препятствуют кровотоку из левого желудочка, его наличие само по себе не считается патологическим. Тем не менее, определение склероза аортального клапана при эхокардиографии является маркером повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Реже склероз аортального клапана прогрессирует до стеноза.

Важным в физиологии старения сердечно-сосудистой системы является желудочково-сосудистое согласование (ventricular-vascular coupling). Теоретически у пожилых людей повышение жесткости сосудов и левого желудочка направлено на поддержание стабильности сердечного выброса в покое, однако указанные изменения ухудшают аккомодацию

сердечно-сосудистой системы к стрессу, т.е. уменьшают функциональный резерв сердца. В пожилом возрасте сердечный выброс в покое остается нормальным, но при физической нагрузке и стрессе не может значительно возрастать, как это наблюдается у молодых людей, что обусловлено рядом факторов, включая сниженную β -адренергическую реактивность. В норме в процессе старения снижение максимального потребления кислорода (VO_2max) объясняется уменьшением максимального сердечного выброса, снижением инотропной, люситропной и хронотропной функций сердца; а также уменьшением тканевой экстракции кислорода.

Электрофизиология. В пожилом возрасте отмечается прогрессирующий фиброз проводящей системы сердца. Так, в 75-летнем возрасте примерно 10% пейсмекерных клеток синусного узла остаются функциональными. Такие изменения наряду со снижением симпатической и парасимпатической реактивности у пожилых людей приводят к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, с подобным меньшим приростом максимальной ЧСС при физической нагрузке.

Изменения других органов и систем в процессе старения

Почки в наибольшей мере оказывают непосредственное воздействие на сердечно-сосудистую систему в пожилом возрасте. В процессе старения почки претерпевают существенные изменения, в частности, снижается их способность выводить поступивший с пищей натрий, что ведет к задержке натрия, а изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе повышают реабсорбцию натрия. Таким образом, пациенты пожилого возраста более чувствительны к изменениям объема жидкости, чем лица более молодого возраста. Снижение реактивности барорецепторов сопровождается более значительными постуральными колебаниями артериального давления.

В норме процесс старения влияет на когнитивную функцию лиц пожилого возраста, даже при отсутствии легких когнитивных нарушений или деменции. При этом возникает снижение памяти, организационной способности и быстроты действия. Этиология этого синдрома неизвестна; однако постулируется роль окислительного стресса, укорочение теломеры и снижение функции иммунной системы. Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы

имеют более высокий риск развития ассоциированных с возрастом когнитивных нарушений. В пожилом возрасте наблюдается высокая распространенность нарушений ходьбы и в связи с этим – случаев иммобилизации (до 82% среди лиц в возрасте >85 лет), а более 50% пациентов старше 80 лет имеют по крайней мере одно падение в год.

Неподвижность и малоподвижный образ жизни усугубляют физиологические эффекты других заболеваний органов и систем, ведут к снижению качества жизни и ухудшают физическое состояние, что, в свою очередь, повышает вероятность падения. Риск падения повышается при неврологических нарушениях и применении психотропных препаратов. Выполнение физических упражнений в пожилом возрасте является эффективной мерой в улучшении функциональной способности и качества жизни при одновременном снижении риска падений.

Наличие сопутствующих заболеваний, снижение функциональных возможностей и физиологических резервов вызывают слабость. Последняя предполагает глобальное снижение способности справиться с физиологическим стрессом и увеличивает восприимчивость к болезни и смерти. Ослабленные пациенты, как правило, имеют непреднамеренное снижение массы тела и ухудшение подвижности, однако оценка когнитивных нарушений и тяжесть сопутствующих заболеваний также имеют большое значение в оценке слабости. Слабость является важным фактором риска при анализе прогноза и рекомендаций по лечению, а также независимым предиктором риска утраты самостоятельности, инвалидности, госпитализации и смерти.

Возраст и клиническая фармакология лекарственных средств

Для пожилых людей характерны изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Снижение объема распределения и клиренса креатинина ведут к значительным изменениям концентрации и профиля эффективности препарата. Повышение риска побочных эффектов медикаментозной терапии у лиц пожилого возраста в большей степени является результатом передозировки лекарственных средств. Почечная недостаточность зачастую пропускается при рутинной лабораторной диагностике, поскольку снижение мышечной массы, сопровождающей нормальный процесс старения, приводит к снижению уровня сывороточного креатинина

по сравнению с более молодыми пациентами с тем же уровнем функции почек. У пожилых пациентов необходимо рассчитывать скорость клубочковой фильтрации, в частности используя уравнение Cockcroft и Gault, и с учетом почечной экскреции лекарственных препаратов – определять дозировку последних.

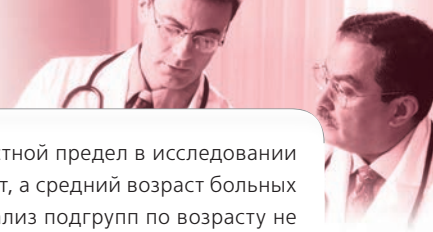
Поскольку пациентам пожилого возраста часто требуется применение нескольких препаратов, перед их назначением следует тщательно проанализировать возможность лекарственного взаимодействия. Кроме того, пациенты могут посещать нескольких специалистов, поэтому точный список лекарственных средств следует оценивать при каждом посещении врача. Необходимо уточнять, принимает ли пациент какие-либо лекарственные препараты и добавки, для многих из которых характерно значительное взаимодействие. Также необходимо иметь в виду, что сопутствующие заболевания могут увеличить риск возникновения побочных эффектов препаратов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рекомендуются всем пациентам с систолической ХСН, не имеющим противопоказаний к их назначению. Хотя в большинстве клинических исследований более старший возраст не являлся критерием исключения, больные с низким артериальным давлением и со значительным нарушением функции почек в исследование не включались. По данным мета-анализа 27 исследований, в которых изучалась эффективность ингибиторов АПФ у пациентов с систолической ХСН, у больных в возрасте старше 60 лет наблюдалось существенное снижение смертности или госпитализации (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95). В одном исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) было существенно больше количество людей пожилого возраста, в котором средний возраст составил 71 год. Установлено, что у пациентов с систолической ХСН IV функционального класса (ФК) по NYHA, получавших эналаприл, наблюдалось 31% снижение относительного риска смертности ($p=0,001$) по сравнению с традиционной терапией ХСН, включавшей дигоксин и диуретики. В ретроспективном исследовании, включавшем более 19 тысяч людей пожилого возраста, обнаружено, что у пациентов, получавших ингибиторы АПФ,

наблюдалось относительное снижение смертности на 10% по сравнению с пациентами, получавшими только дигоксин. Несмотря на незначительный объем доказательств по применению ингибиторов АПФ в старших возрастных группах, они рекомендуются пациентам с систолической СН пожилого возраста. Хотя при лечении ингибиторами АПФ требуются высокие целевые дозы, у пожилых людей начальные дозы должны быть низкими, титрование – постепенным, с частым определением содержания калия в сыворотке крови и креатинина, а также осторожностью в отношении ортостатической гипотензии.

Блокаторы β -адренорецепторов. В нескольких крупных исследованиях продемонстрирована эффективность трех блокаторов β -адренорецепторов (β -адреноблокаторов) в снижении смертности у больных с систолической ХСН: бисопролола, карведилола и пролонгированного метопролола сукцината. Мета-анализ 5 исследований с использованием этих трех препаратов у более чем 12 тысяч пациентов показал значительное преимущество относительно влияния на смертность у пациентов в возрасте 65 лет и старше (ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90) по сравнению с молодыми пациентами. По этой причине у пациентов пожилого возраста с систолической ХСН рекомендуется применение данных препаратов. Новый β -адреноблокатор небиволол изучался в рандомизированном контролируемом исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), включавшем 2128 пациентов в возрасте 70 лет и старше с ХСН (независимо от фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ), не получавших на момент включения в исследование β -адреноблокаторы. Средний период наблюдения составил 21 месяц. Демонстрировано, что у пациентов, получавших небиволол, наблюдалось 4,2% снижение абсолютного риска комбинированной конечной точки, включавшей смертность или госпитализацию ($p=0,039$). Таким образом, имеет смысл применение небиволола в лечении пожилых пациентов с СН. Следует отметить необходимость тщательного мониторинга сердечного ритма при назначении β -адреноблокаторов у людей пожилого возраста.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Хотя этот класс препаратов изучен не столь хорошо, как ингибиторы АПФ при ХСН, однако с антагонистами рецепторов ангиотензина II проведены крупные рандомизирован-



ные клинические исследования, специально спланированные для оценки эффективности у пациентов пожилого возраста: ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) и ELITE II. Серия исследований ELITE включала пациентов в возрасте старше 65 лет с симптоматической ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, рандомизированных к приему каптоприла или лозартана. В исследовании ELITE отмечена незначительная тенденция к улучшению выживаемости в группе, получавшей лозартан, однако этот факт не подтвердился в более крупном исследовании ELITE II. По данным обоих исследований лозартан лучше переносился, чем каптоприл, в основном из-за снижения частоты такого побочного действия, как кашель. Анализ в подгруппах по возрасту в основных исследованиях по валсартану и кандесартану позволил установить, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II были подобны таковым у пациентов молодого возраста. В общей программе CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) анализ подгруппы пациентов в возрасте 75 лет и старше также показал значительное преимущество относительно влияния на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации. Наконец, антагонисты рецепторов ангиотензина II рекомендуются для лечения пациентов с ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ.

Антагонисты альдостерона. В трех больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность антагонистов альдостерона спиронолактона и эплеренона у пациентов с систолической ХСН от легкой до тяжелой степени выраженности симптоматики, а также после инфаркта миокарда. В исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 1663 пациентов с систолической ХСН III или IV ФК по NYHA, получавших терапию ингибиторами АПФ, рандомизировали к приему спиронолактона 25 мг в сутки или плацебо. Спиринолактон ассоциировался с 30% снижением относительного риска (11% снижением абсолютного риска, $p < 0,001$) смерти. Анализ в подгруппах показал аналогичные преимущества у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В исследовании EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) анализ подгрупп по возрасту показал, что у больных в возрасте 65 лет и старше с недавно перенесенным инфарктом миокарда и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ не отмечено преимуществ

по сравнению с существенным улучшением показателей смертности и госпитализаций, наблюдавшихся у более молодых пациентов. В отличие от этих данных в исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) у пациентов 65 лет и старше с симптоматической ХСН установлено значительное снижение частоты комбинированной конечной точки сердечной смерти или госпитализации.

Во всех трех исследованиях пациенты со значительным нарушением функции почек (уровень креатинина 2,5 или более или скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин или менее) исключались из-за риска развития гиперкалиемии. При наблюдательном изучении данных исследования RALES продемонстрировано почти 4-кратное увеличение поступлений в стационар вследствие гиперкалиемии с соответствующей смертностью, которая увеличилась в 6 раз и ассоциировалась со временным 4-кратным увеличением принимаемой дозы спиронолактона. Эти данные свидетельствуют о важности тщательного мониторинга уровня калия в сыворотке крови после начала терапии антагонистами альдостерона у пациентов пожилого возраста с субклиническим заболеванием почек. У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью или с пограничными значениями уровня калия в сыворотке крови при лечении антагонистами альдостерона соотношение польза-риск отрицательное.

Вазодилаторы (нитраты, гидралазин, молсидомин). Потенциал периферических вазодилаторов в улучшении долгосрочных клинических исходов при СН был продемонстрирован в первом большом клиническом исследовании V-HeFT (Veterans Heart Failure Trial), включавшем больных с симптоматической ХСН I и II ФК по NYHA, рандомизированных к приему празозина, комбинации гидралазина и изосорбида динитрата или плацебо. Относительная смертность за 2 года в группе гидралазин/нитрат была на 34% ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,028$). При этом не отмечено преимуществ в группе празозина по сравнению с плацебо. Данное исследование было проведено у больных, получавших в связи с ХСН дигоксин и диуретики; у пациентов, получавших β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов или другие, кроме диуретиков, антигипертензивные препараты исключались. Возможность применения данного исследования для людей пожилого возраста ограничена, так как

верхний возрастной предел в исследовании составлял 75 лет, а средний возраст больных был 58 лет; анализ подгрупп по возрасту не выявил различий в смертности между пациентами старше и моложе 60 лет.

В исследовании V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial II) оценивалась эффективность эналаприла (продемонстрировавшего в исследовании CONSENSUS эффективность при ХСН) по сравнению с комбинированной терапией гидралазин/нитрат. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Установлено, что через 2 года эналаприл превосходил комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата в снижении смертности (18% в группе эналаприла против 25% в группе гидралазин/нитрат, $p = 0,016$). Вместе с тем, исследователи проекта V-HeFT подчеркнули, что комбинация гидралазин/нитрат у больных ХСН продемонстрировала преимущества по сравнению с плацебо в исследовании, выполненном ранее.

В исследовании A-HeFT (African-American Heart Failure Trial), включавшем 1050 пациентов негроидной расы с ХСН, которые уже получали стандартную терапию (в том числе 69% пациентов – ингибиторы АПФ и 17% – антагонисты рецепторов ангиотензина II). Пациентов рандомизировали к дополнительному приему плацебо или комбинации изосорбида динитрата 40 мг 3 раза в сутки и гидралазина в дозе 75 мг 3 раза в сутки. Исследование было досрочно прекращено через 10 месяцев из-за значительно более высокого уровня смертности в группе плацебо по сравнению с терапией вазодилаторами (10,2% против 6,2%, $p = 0,02$). В исследовании V-HeFT II и A-HeFT были включены пациенты более молодого возраста, с исключением в исследовании V-HeFT II пациентов старше 75 лет, а средний возраст в A-HeFT составил 56,8 года. Анализ в подгруппах в зависимости от возраста в исследовании V-HeFT II не выявил изменений смертности в группе ингибитора АПФ при лечении вазодилаторами; тогда как в исследовании A-HeFT отмечены преимущества по влиянию на комбинированную конечную точку, включавшую смертность, госпитализации и качество жизни, но не на смертность у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В целом комбинированная терапия вазодилаторами рекомендуется пациентам с симптоматической СН, которые уже получают максимально переносимые дозы других рекомендуемых препаратов стандартной терапии ХСН, включая β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. Комбинированная терапия, включающая

гидралазин и изосорбида динитрат, является разумной альтернативой ингибиторам АПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с рецидивирующей почечной недостаточностью или гиперкалиемией на фоне терапии этими лекарственными препаратами, что довольно часто встречается у пациентов пожилого возраста.

В исследовании L. Bongartz и соавторов (2010) у крыс с кардиоренальной недостаточностью (после субтотальной нефрэктомии в течение 8 недель получали ингибитор синтеза оксида азота [NO]) лечение в течение 15 недель донатором NO молсидомин, назначаемым перорально, приводило к улучшению систолической и диастолической функции сердца при отсутствии существенной динамики показателей, отражающих постнагрузку. Последующие исследования, проведенные этим же авторским коллективом, продемонстрировали улучшение клиренса креатинина без изменений показателя протеинурии.

В работе D. Salvemini и соавторов проведено сравнение гемодинамических эффектов молсидомина с изосорбидом динитратом у больных ИБС, осложненной ХСН I и II ФК по NYHA. Изменения центральной и периферической гемодинамики были более выражены при терапии молсидомин в сравнении с изосорбидом динитратом, что сопровождалось достоверным уменьшением клинических проявлений ХСН.

A. Spring и соавторами изучена динамика структурно-функциональных параметров левого желудочка и нейрогуморальный статус у пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, которым дополнительно к базисной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды) назначался молсидомин (по 2 мг 3 раза в сутки). Длительность исследования составила 3 месяца. Продемонстрировано значительное увеличение фракции выброса левого желудочка (с 33,8 до 44,8%, $p < 0,05$). При этом значимых изменений предсердного натрийуретического пептида, эндотелина, нейропептида Y и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не наблюдалось. В исследовании В.Ю. Мареева применение препарата у больных с ХСН IIA и IIB стадий вызывает снижение венозного тонуса (на 28%), центрального венозного давления, диастолического наполнения левого желудочка, что позволяет достичь улучшения насосной функции сердца и клинического состояния у 76% больных без прямого влияния препарата на сократимость.

В работе Синициной И.И. установлено, что у больных ХСН II и III ФК по NYHA, осложнившей течение ИБС, при коронарной недостаточности возможно использование комбинации ингибитора АПФ и молсидомина при наличии документированных признаков коронарной недостаточности (велозергометрия и холтеровское ЭКГ-мониторирование). Так, отмечено более выраженное снижение частоты выявления стенокардии, степени депрессии сегмента ST при велозергометрии и частоты выявления депрессии ST при холтеровском мониторинговании без увеличения числа побочных эффектов.

В ранее проведенном исследовании G.M. Berkenboom и соавт. сравнивались гемодинамические эффекты 4 мг молсидомина, принимаемого сублингвально, и плацебо у пациентов с рефрактерной ХСН. Установлено существенное уменьшение конечно-диастолического (на 9%, $p < 0,01$) и конечно-систолического размера левого желудочка (на 8%, $p < 0,01$) при отсутствии значимых изменений среднего артериального давления, что подтверждает преимущественное влияние препарата на преднагрузку. Представляет интерес еще одно исследование, в котором проведено сравнение влияния 24-часовой инфузии молсидомина и изосорбида 5-моонитрата на уровень давления в легочной артерии в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании у 15 пациентов с ХСН II и III ФК по NYHA. Продемонстрировано, что молсидомин в большей степени снижает давление в легочной артерии, чем изосорбида 5-моонитрат.

Представленные данные позволяют заключить, что при ХСН молсидомин может рассматриваться как дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, молсидомин может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы.

Дигоксин. Сердечные гликозиды были первыми препаратами, с успехом применявшимися для лечения СН, и вместе с мочегонными средствами оставались основой терапии ХСН до первого крупного исследования у пациентов с ХСН, выполненного в 1980-х годах. Эффективность этих препаратов была оценена в крупном исследовании DIG (Digoxin Investigation Group), включавшем 6800 пациентов с систоличе-

ской ХСН, которые уже получали лечение в связи с СН (94% – ингибиторы АПФ, 82% – диуретики), рандомизированных к приему или дигоксина, или плацебо. Через 3 года наблюдения анализ смертности не выявил существенных различий между группами, однако в группе дигоксина выявлено значительно меньше госпитализаций по сравнению с плацебо (26,8% против 34,7%, $p < 0,001$). При post-hoc анализе пациентов по возрасту не обнаружено различий по влиянию на смертность между пациентами в возрасте 70–79 и ≥ 80 лет, с сохранением преимуществ по снижению количества госпитализаций. Дигоксин рекомендуется при лечении симптоматической ХСН, однако необходима осторожность при применении у людей пожилого возраста, особенно у женщин, имеющий наиболее высокий риск токсичности дигоксина.

Мочегонные средства. Терапия диуретиками показана для лечения признаков застоя и перегрузки объемом у пациентов с ХСН. Следует отметить, что мочегонные средства не снижают смертность пациентов с ХСН. При post-hoc анализе исследования DIG, обсуждавшегося выше, установлено, что применение диуретиков ассоциируется с увеличением риска смертности и госпитализаций у пациентов в возрасте 65 лет и старше. При применении мочегонных средств у лиц пожилого возраста необходима осторожность, с частым контролем электролитов сыворотки крови и почечной функции.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). У пациентов с симптоматической СН и желудочковой диссинхронией продемонстрировано, что ресинхронизирующая терапия бивентрикулярной стимуляцией эффективна относительно снижения смертности и повышения качества жизни в ряде крупных исследований, в которых проведен анализ подгрупп пациентов пожилого возраста. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании MIRACLE (Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation), включавшем пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, длительностью QRS > 129 мс и ФВ ЛЖ 35% и менее, наблюдалось значительное улучшение функционального состояния и ФВ ЛЖ в период функционирования имплантированного для СРТ устройства по сравнению с периодом, когда устройство было в нерабочем состоянии. Последующий анализ исследования MIRACLE показал значительное улучшение ФК по NYHA ($p = 0,004$) и ФВ ЛЖ ($p = 0,008$) у пациентов старше 75 лет, когда

СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг

*Ефективне лікування
СТЕНОКАРДІЇ
без розвитку толерантності*

- ♥ Зменшує частоту нападів стенокардії
- ♥ Підвищує толерантність до фізичного навантаження
- ♥ Не викликає звикання при тривалому застосуванні



устройство функционировало по сравнению с периодом его выключения.

В исследовании COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) проведено сравнение медикаментозной терапии плюс СРТ и имплантированный кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Продемонстрировано статистически значимое снижение абсолютного риска первичной конечной точки смерти или госпитализации на 12% на фоне только СРТ или при ее сочетании с ИКД ($p=0,014$ и $0,010$ соответственно). В исследовании COMPANION анализ в подгруппе пациентов старше 65 лет показал эквивалентную эффективность в старшей возрастной группе. В исследовании CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) также установлено значительное преимущество по влиянию на смерть или госпитализации в связи с большими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов, получавших сердечную ресинхронизирующую терапию по сравнению с медикаментозной терапией (39% против 55%, $p<0,0001$); а при анализе в подгруппах по возрасту различий между группами моложе и старше 66,4 года не отмечено. Эти данные позволили заключить, что пациенты старших возрастных групп с симптоматической систолической ХСН, признаками диссинхронии и ФВ ЛЖ 35% и менее являются кандидатами для имплантации устройства для СРТ. Им-

плантируемое устройство обычно включает комбинацию СРТ и ИКД.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / диастолическая сердечная недостаточность


В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) вошло 67% женщин и 42% мужчин пожилого возраста с симптоматической ХСН, которые имели нормальную ФВ ЛЖ. Наиболее распространенным фактором риска развития СН с нормальной ФВ у людей пожилого возраста была систолическая гипертензия. Несмотря на это, отсутствуют данные, в которых были бы продемонстрированы преимущества по влиянию медикаментозной терапии на смертность. В программе CHARM выделялось подисследование CHARM-Preserved, включавшее пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ $>40\%$), из них 27% были лица в возрасте 75 лет и старше, рандомизированные к приему кандесартана или плацебо в течение 36 месяцев. Не отмечено преимуществ кандесартана по влиянию на смерть, но установлено благоприятное влияние на госпитализации (15,2% против 18,5%, $p=0,017$). При этом в исследовании по ирбесартану не наблюдалось различий ни по влиянию на летальность, ни на частоту госпитализаций. В связи с недостаточным количеством исследований и отсутствием

преимуществ в них по влиянию на клинические результаты, рекомендации по лечению пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ основываются на мнении экспертов и данных литературы. В целом, лечение пациентов с СН и нормальной ФВ ЛЖ включает контроль АД и регуляцию водного баланса.

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания чрезвычайно распространены у пациентов пожилого возраста и являются основной причиной их смерти. Увеличение числа людей пожилого возраста во всем мире сопровождается ростом количества пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Имеющиеся рекомендации по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями основаны преимущественно на исследованиях, в которые пациенты пожилого возраста либо не включались, либо их количество было небольшим. В связи с этим доказательная база рекомендаций по лечению распространенных патологических состояний у людей пожилого возраста недостаточна. Для принятия оптимального решения при ведении пациентов пожилого возраста с ХСН клиницисту следует знать не только доказательную базу исследований, но и учитывать изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие в процессе старения.

Список литературы находится в редакции



ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ УМЕНЬШАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА

В настоящем исследовании авторы выдвинули гипотезу о том, что посткондиционирование оказывает кардиопротекторный эффект *in vivo* путем снижения выработки пероксинитрита (ONOO-) и подавления нитроокислительного стресса, который формируется в результате ингибирования индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Пациентам с острым инфарктом миокарда после рандомизации проводили процедуру подкожного коронарного вмешательства без (в контрольной группе) или с ишемическим посткондиционированием тремя эпизодами раздувания-сдувания ангиопластического баллона по 30 секунд на каждом этапе. На крысах выполнялись модели повреждения ишемии миокарда/реперфузии путем окклюзии левой коронарной артерии в течение 40 минут с последующей реперфузией длительностью 4 часа. Крысы после рандомизации получали растворитель или им проводили посткондиционирование (три цикла 10-секундной реперфузии и 10-секундной коронарной реокклюзии перед полной реперфузией), вводили селективный ингибитор iNOS 1400W или проводили посткондиционирование с введением 3-морфолиносиднонимина (донор ONOO-). Посткондиционирование вызывало у людей снижение активности iNOS в лейкоцитах, понижало уровень

нитротирозина в плазме крови, являющийся характерным признаком присутствия ONOO- и указывающий на формирование нитроокислительного стресса, а также улучшало сердечную функцию ($P < 0,01$ по сравнению с контролем). У крыс посткондиционирование приводило к снижению постишемической активности iNOS в миокарде и подавлению образования нитротирозина; уменьшало размер инфарктного очага в ткани миокарда (все $P < 0,05$ по сравнению с контролем), а также улучшало сердечную функцию. Введение ингибитора iNOS 1400W напоминало, а 3-морфолиносиднонимина – ликвидировало эффект посткондиционирования. В качестве вывода следует отметить, что подавление индуцированного ONOO- нитроокислительного стресса, который следует за ингибированием синтазы iNOS, представляет собой основной механизм, по которому процедура посткондиционирования оказывает кардиопротекторный эффект *in vivo*.

Fan Q., Yang X.C., Liu Y. et al. Посткондиционирование уменьшает повреждение миокарда вследствие снижения нитроокислительного стресса in vivo у крыс и людей // Clin. Sci. (Lond). – 2011. Vol. 120 (6). – P. 251–261

МОЛСИДОМИН СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И УВЕЛИЧИВАЕТ ЭКСПРЕССИЮ АНТИОКСИДАНТОВ

Отмечены гендерные различия в реакции артериального давления (АД) на действие прооксидантов и антиоксидантов у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). В отличие от самцов, АД у самок SHR не снижается в ответ на действие антиоксидантов, например темпола или апоцинина, и не повышается в ответ на прооксидант, например молсидомин. Молсидомин снижает АД и увеличивает экспрессию антиоксидантов у самцов крыс линии Вистар-Киото (WKY), но не у самок SHR. В настоящей работе проверялась гипотеза о том, что механизм, несущий ответственность за недостаточную прессорную реакцию на молсидомин у самок, зависит от повышенной эндогенной выработки окиси азота (NO) или компенсирующей апрегуляции почечных антиоксидантных ферментов. Самки крыс линии SHR получали лечение молсидоминем в присутствии или отсутствии N-нитро-L-аргинин-метилэфира (L-NAME) в течение 2 недель. Молсидомин приводил к повышенной экскреции нитрата/нитрита (NO(x)) и F2-изопростана (F2-IsoP), тогда как L-NAME снижал количество NO(x), но увеличивал концентрацию F-IsoP. Молсидомин в сочетании с L-NAME еще активнее снижал количество NO(x) и увеличивал концентрацию F-IsoP. Молсидомин в монорегиме никак не влиял на АД; L-NAME – повышал АД. Комбинация молси-

домина и L-NAME повышало уровень АД не больше, чем L-NAME в монорегиме. Общий и почечный окислительный стресс возрастал, тогда как экспрессия почечного фермента Cu,Zn-СОД снижалась, каталаза под воздействием молсидомина активировалась, тогда как влияние на экспрессию глутатионпероксидазы отсутствовало. Эти результаты подтверждают данные предыдущих исследований авторов о том, что АД у самок крыс SHR не зависит от усиления или ослабления окислительного стресса. Механизмы, отвечающие за гендерные различия в реакции АД на усиленный или подавленный окислительный стресс, не зависят от повышенной концентрации NO у самок или компенсаторной апрегуляции антиоксидантных ферментов, вырабатываемых в ответ на увеличение объема оксидантов.

Lopez-Ruiz A.F., Iliescu R., Reckelhoff J.F. Рефрактерный к усиленному окислительному стрессу уровень артериального давления у спонтанно гипертензивных самок крыс не опосредуется концентрацией оксида азота или апрегуляцией почечных антиоксидантных ферментов // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298 (2). – P. R266–271

СИДНОФАРМ®
Molsidomine
табл. 2 мг

**Эффективне
лікування
СТЕНОКАРДІЇ
без розвитку
толерантності**

Торговые марки «Сентор®» и «Ко-Сентор®» поддерживают Всеукраинскую социальную программу «Сердечно-сосудистый риск под контролем»



КОНТРОЛЬ НАД ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Комфортная терапия АГ, продлевающая жизнь

СЕНТОР[®] лозартан[®]

КО-СЕНТОР[®]
гидрохлоротиазид+лозартан



Рихтер Гедеон

Создано в 1901 году

Представительство "Рихтер Гедеон" в Украине: 01054, г.Киев, ул.Тургеневская, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua, www.richter.com.ua

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

СОСТАВ: 50 мг или 100 мг лозартана калия. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетка, покрытая оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** простые препараты антагонистов ангиотензина II. **Код АТС:** C09CA 01. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка с целью уменьшения риска осложнений и смертности вследствие сердечно-сосудистых нарушений; Сахарный диабет II типа с нефропатией, для замедления прогрессирования заболевания почек, а также для уменьшения протеинурии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** 1 таблетка 1 раз в сутки, в тот же период дня, независимо от приема пищи. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период кормления грудью. **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:** При применении препарата возможно развитие ангионевротического отека, включая отек гортани и языка, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ. Такой эффект редко возможен при лечении лозартаном. Осложнение терапии наиболее вероятно у пациентов, у которых ранее наблюдался ангионевротический отек при применении других препаратов, в том числе и ингибиторов АПФ. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Наиболее часто сообщалось о головной боли, головокружении, нарушении сна, тахикардии, заложенности носа, воспалении носоглотки, заболевании полости носа, инфекций верхних дыхательных путей, боли в животе, диареи, боли в грудной клетке, слабости, утомляемости, отечности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

КОНСУЛЬТАЦІЯ СПЕЦІАЛІСТА: інфекційні хвороби

- Холера: епідеміологічна актуальність залишається
- Вірусні гепатити: тактика лікування





Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию мы хотим предложить новую рубрику, посвященную актуальным инфекционным заболеваниям. Инфекционные болезни... Огромный микромир окружает нас, а в нем – значительная часть возбудителей самых различных инфекционных заболеваний.

Согласно данным Американской ассоциации ветеринарной медицина на сегодняшний день зарегистрировано свыше 1400 инфекционных болезней. А сколько нозологических форм нам известно? Какие инфекционные болезни можем выявлять и успешно лечить с позиции доказательной медицины?... Министерство здравоохранения Украины на данный момент регистрирует 52 инфекционные нозологические формы. Что же мы знаем о других заболеваниях? В «арсенале» врача – лишь те болезни, о которых он помнит.

Наша задача – дать новые сведения об известных инфекционных болезнях и пополнить багаж ваших знаний сообщениями о «новых». А инфекционная патология остается актуальной всегда.

***Александр Константинович ДУДА
д. мед. н., профессор, заведующий
кафедрой инфекционных болезней
Национальной медицинской
академии последипломного
образования имени П.Л. Шупика***