



УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська, Т. В. Вороніна

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ДЕ ЗВОЛІКАЛИ, ДЕ НЕ ПОСПІШАЛИ, І ЧИ ДОВЕДЕТЬСЯ ПРИСКОРЮВАТИ ТЕМП?

Одеський державний медичний університет,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — поширений, багатопричинний і небезпечний синдром, що набуває статусу окремого захворювання та епідемії. Серед дорослого населення розвинених країн поширеність ХСН становить 2–3 %, серед осіб у віці старше 70 років досягає 10–20 % (хоча дані епідеміологічних досліджень ХСН суперечливі та розпливчасті, наприклад у Фрамінгемському дослідженні та NHANES; а також за результатами G. F. Cleland [1]) і продовжує неухильно зростати. Така тенденція зумовлена багатьма факторами:

— інертністю на практиці, а іноді й лікарською непоінформованістю про останні європейські й американські посібники з лікування ХСН;

— успіхами у лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гострим інфарктом міокарда, що дозволяє більшій кількості таких хворих доживати до стадії ХСН;

— старінням населення, що спостерігається в багатьох країнах світу;

— відсутністю чітких заходів щодо профілактики розвитку ХСН у осіб із серцево-судинними захворюваннями.

Цікаві відомості наведені М. Х'юстоном у книзі «Судинна біологія в клінічній практиці»: «атеросклероз починається в молодому віці [2–4]:

1. Дослідження патобіологічних детермінант атеросклерозу у молодих осіб (PDAY) віком 15–19 років при секції [2]:

— у 60 % обстежених мали місце відкладення холестерину в черевній аорті;

— у 60 % були виявлені жирові смуги в правій коронарній артерії.

2. Дослідження при автопсії [3]: виражена ІХС була виявлена в середньому віці 22 роки.

3. Дослідження Holman [4]:

— жирові смуги в аорті: 1-ше десятиріччя життя;

— жирові смуги в коронарних артеріях: 2-ге десятиліття життя;

— фіброзні бляшки / ІХС: 10–30 років життя».

Нещодавно Американська асоціація серця розробила нову класифікацію серцевої недостатності (СН), що ґрунтується на клінічних і патофізіологічних даних (стадії А–D) [5], відновивши тим самим класифікацію СН Нью-Йоркської асоціації серця, до якої, треба чесно зізнатися, деякі колеги так і не встигли «адаптуватися» на прак-

тиці. Розподіл СН на стадії виявився досить раціональним: по-перше, здійснюється оцінка прогнозу СН залежно від проведення необхідного лікування, по-друге, показано, що запобігання розвитку СН на стадіях А і В — це дійсно можливо та досяжно.

Стадія А — пацієнти, які мають фактори ризику розвитку СН (вік, гіпертонія, куріння, дисліпідемія, цукровий діабет, ожиріння, токсини, гени). На цій стадії передбачається модифікація способу життя, корекція підвищеного артеріального тиску (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори ренін-ангіотензину-II (рецепторів підтипу AT1) (БРА), блокатори адренорецепторів (БАБ)), контроль метаболічного синдрому. Однак дія на запобігання СН у стадії А не вивчена.

Стадія В — хворі зі структурними змінами серця без симптомів СН (гіпертрофія, інфаркт міокарда, посилений апоптоз, фіброз); використовують усі заходи стадії А, також призначають ІАПФ, БАБ, тiazидні діуретики, в окремих категоріях хворих передбачена імплантація дефібрилятора.



Стадії С і D — пацієнти з клінічним синдромом (систолична, діастолічна дисфункції шлуночка).

Стадія С — структурне ураження серця з симптомами СН у минулому або теперішньому часі. Проводяться всі заходи стадій А і С, обмеження солі. Для постійного прийому: діуретики, ІАПФ, БАБ; для окремих категорій хворих — антагоністи альдостерону, БРА, дигоксин, нітрати, бівентрикулярна електрокардіостимуляція або імплантовані дефібрилятори [5].

Стадія D — рефрактерна СН. Необхідне проведення спеціалізованих втручань, аж до трансплантації серця.

Антитромбоцитарну терапію і статини призначають усім пацієнтам з атеросклерозом і цукровим діабетом за відсутності протипоказань. Блокада рецепторів альдостерону використовується для запобігання СН у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Нині ми маємо «терапевтичні важелі впливу» на СН із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Однак успішність лікування СН зі збереженою функцією ЛШ (це більш широке поняття, яке включає будь-які прояви СН з фракцією викиду (ФВ) > 45 %) є важкодоступною, хоча питома вага цієї групи пацієнтів досить висока — від 35 до 50 % [6]. За часів бурхливого розвитку високотехнологічних методів дослідження серця традиційні діагностичні прийоми (збір скарг і анамнезу, пальпація, перкусія, аускультация) витісняються з клінічної практики, а клініцисти легко стають заручниками методів візуалізації, які використовуються для встановлення діагнозу. Показники серцевого викиду не є патогномонічними ознаками СН. У деяких оглядах [7; 8] підкреслювалася розбіжність між показниками дисфункції ЛШ і клінічною симптоматикою СН. В останні роки обговорюється питання про прогресуючу

СН за нормальних значень ФВ ЛШ [9; 10]. Діастолічну СН (це тільки випадки СН з підтвердженим порушенням діастолічної функції ЛШ) порівнюють із монстром з озера Лох-Несс, якого ніхто не бачив. Невипадково цей варіант СН стали називати «сирітською хворобою» (orphan disease) [11].

На що ми сьогодні повинні націлювати наших колег-функціоналістів при проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ)? Оцінка відношення Е / А (співвідношення раннього та пізнього компонентів діастолічного потоку на мітральному клапані), яка зараз найчастіше використовується в нашій країні, у більшості випадків є малоінформативною [12]. Які необхідні етапи дослідження?

1. Вимірювання товщини стінок серця й об'єм передсердь у 4-камерній позиції.

2. Аналіз показника А_г — потік, що наповнює ЛШ, спрямований у бік легеневої вен. Вперше показано [13], що амплітуда і тривалість А_г поряд з об'ємом передсердь — показники, які найкращою мірою корелюють зі ступенем задишки.

3. Згідно з Європейськими рекомендаціями, першорядне значення в оцінці діастолічної функції ЛШ належить показнику Е / Е_m [12], який дозволяє співвіднести ранній діастолічний потік на мітральному клапані Е (характеристика «перепаду» тиску) із раннім діастолічним розслабленням міокарда (характеризує, наскільки при цьому зсувається стінка ЛШ, наскільки виражена релаксація ЛШ), що визначається методом тканинної доплерографії.

4. Оцінка часу ізоволюметричного розслаблення (IVRT).

5. Вимірювання часу уповільнення швидкості кровотоку в ранню фазу діастоли (DT).

Значна увага останнім часом приділяється біомаркерам, які мають прогностичне значення у хворих із ХСН. Зокрема, мова

йде про так званий мозковий натрійуретичний пептид (м-НУП), який є об'єктивним індикатором тяжкості ХСН. Професор J. Mant із групою дослідників з Кембриджа вивели правило: пацієнтам із задишкою, які мають передумови до розвитку СН, варто відразу провести ЕхоКГ, якщо вони мають інфаркт міокарда в анамнезі, шуми в базальних відділах легень або набряки ніг (у чоловіків). У всіх інших випадках необхідно провести аналіз крові і, якщо він позитивний, — ЕхоКГ. Автори роблять висновок, що слід внести зміни до цих рекомендацій NICE. По-перше, м-НУП або термінальний фрагмент його попередника, а не ЕКГ, має бути тестом вибору щодо діагностики СН. По-друге, деякі пацієнти повинні направлятися безпосередньо на проведення ЕхоКГ без попереднього обстеження [14]. У 2009 р. відносно цього біомаркера в дослідженнях PRIMA і Signal-HF були отримані заслужуючі на увагу результати, які продемонстрували, що регулярне визначення м-НУП не впливає на покращання прогнозу при клінічно орієнтованому веденні пацієнтів, зокрема, не змінює показників смертності і частоти госпіталізації. Ці відомості стали підставою для висновку про недоцільність витрат, пов'язаних із визначенням м-НУП. Так відбувся перегляд ролі цього біомаркера в оцінці динаміки стану хворих із ХСН, де, як і раніше, головним критерієм залишаються клінічні симптоми. Точно, як у Фрідріха Ніцше: «Повільність властива пізнанню». Адже в багатьох лікувальних закладах, через деякі причини, так і не встигли «відчутти» цей біомаркер у повсякденній роботі... Або, може, вигідніше не затівати великомасштабні реформи з дрібномасштабним виходом?

Заслужують на увагу результати дослідження RE-LY,



спеціально не спланованого для хворих із ХСН, тим не менш, у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), третину яких становлять хворі з ХСН, порівнювалися можливості впливу двох препаратів на прогноз. Один із них — новий пероральний антикоагулянт дабігатран, який відноситься до прямих інгібіторів тромбіну; другий — варфарин — відомий антикоагулянт, який широко застосовується в клінічній практиці з метою профілактики тромботичних ускладнень, перш за все інсульту, у пацієнтів із ФП. За результатами дослідження, яке включало більше 18 тис. пацієнтів, дабігатран у дозуванні 150 мг 2 рази/добу (також використовували дозування 110 мг 2 рази/добу) виявився більш ефективним щодо запобігання інсультів і зниження смертності порівняно з варфарином, який використовувався у стандартному дозуванні. Дабігатран продемонстрував безпеку, яку можна порівняти з варфарином. Ці важливі дані, безумовно, знайдуть застосування в майбутніх рекомендаціях як з лікування хворих із ФП, так і з ХСН.

З метою запобігання СН, а також іншим серцево-судинним ускладненням у 2009 р. на Європейському кардіологічному конгресі в Барселоні були представлені результати дослідження KYOTO Heart Study, які доповів професор Х. Мацубара. Дослідниками було показано, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) високого кардіоваскулярного ризику контроль АТ на цільовому рівні, досягнутий шляхом приєднання блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану (добовою дозою до 160 мг) до недостатньо ефективної базисної антигіпертензивної терапії протягом більше ніж 3-річного спостереження, знижує ризик досягнення комбінованої кінцевої точки (всі фатальні та нефатальні кардіо- і цереброваску-

лярні події, включаючи госпіталізацію у зв'язку з СН) на 45 % порівняно з аналогічним рівнем контролю АТ за допомогою інших антигіпертензивних засобів [15]. Уже сьогодні результати цього дослідження можуть широко використовуватися клініцистами.

У Франції в 2009 р. завершилося невелике дослідження В-CONVINCED, яке становить певний клінічний інтерес щодо тактики лікування декомпенсованих пацієнтів, госпіталізованих на фоні стандартного лікування з використанням бета-блокаторів. Згідно з результатами дослідження, такі показники, як динаміка клінічного стану, тривалість перебування в стаціонарі та смертність у наступні 3 міс., у хворих, яким скасували бета-блокатори під час декомпенсації ХСН, були порівняні з такими у пацієнтів, які продовжували приймати зазначені препарати. Було зроблено попередній висновок про відсутність необхідності відміни бета-блокаторів у хворих із ХСН у стані декомпенсації.

У дослідженнях СНАТ (Австралія) та CHANCE (Росія) продемонстровані доцільність і важливість широкого впровадження, крім стандартного лікування, немедикаментозної допомоги — підтримання постійного телефонного контакту: надавалися додаткові матеріали з самоконтролю клінічного стану та навчальні програми. У результаті ці пацієнти мали кращий функціональний клас ХСН, рідше виникала потреба в госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу та внаслідок будь-яких причин, вірогідно знизився рівень смертності порівняно з хворими, які не отримували немедикаментозну допомогу. Безсумнівно, такий підхід виявився більш вигідним із фармакоеконімічної точки зору.

На щорічній сесії Американського коледжу кардіологів (American College of Cardiology

— ACC) у 2009 р. були озвучені дані дослідження, проведеного С. О'Коннор і співавторами. Згідно з цими результатами, регулярні фізичні вправи (5 разів на тиждень по 40 хв) пов'язані з вірогідним зниженням показника «серцево-судинна смертність + частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності» на 15 %.

За підтримки провідних світових спеціалістів у галузі лікування ХСН був створений сайт Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) для навчання та інформаційної підтримки хворих зазначеної категорії. Планується розробка інших версій сайту, зокрема російськомовної, що має відкрити додаткові можливості для інформування великої кількості пацієнтів із ХСН і в Україні [15].

Зараз апробується ціла низка нових препаратів, які, можливо, будуть застосовуватися в подальшому у хворих із СН. На сесії ACC у 2009 р. були наведені обнадійливі дані дослідження pre-RELAX-AHF, в якому вивчали ефекти застосування гормонального вазодилатора релаксину при гострій СН. Найбільша клінічна та гемодинамічна ефективність цього препарату була досягнута за використання його в дозуванні 60 мг на добу.

Отримані результати дослідження з використанням активатора міозину, в якому показана здатність даного препарату покращувати систолічну функцію ЛШ. Триває вивчення можливостей лікування декомпенсованої ХСН нового препарату, що належить до групи неглікозидних ізотропних засобів істароксиму. Однак результати цих так званих пілотних досліджень зараз не дозволяють сформулювати остаточні висновки про роль і місце нових засобів у веденні тяжких хворих і зумовлюють необхідність проведення в подальшо-



му більш великих багаточентрових досліджень.

У дослідженні PROTECT з участю більше 2 тис. пацієнтів із гострою СН була доведена неефективність блокади аденозинових А1 рецепторів щодо зменшення клінічних симптомів, вираженості ниркової дисфункції та поліпшення результатів захворювання. Використовувався ролофілін, який раніше в пілотних дослідженнях показував обнадійливі результати.

В останні роки ведеться багато розробок у галузі лікування СН, і далеко не завжди дослідники отримують очікувані результати. Це свідчить про те, що в розумінні механізмів розвитку СН у нас є ще певні прогалини. Однак дискусійними в проблемі СН залишаються питання:

— доповнення суб'єктивних характеристик класифікації NYHA (оцінок задишки та стомлюваності) кількісною оцінкою не тільки об'єктивних критеріїв переносимості навантажень, але й показниками резервів скорочувальної функції, можливо, з використанням широкодоступного парного тесту 6-хвилинної ходьби, тобто необхідний подальший пошук об'єктивних простих еквівалентів задишки та відчуття втоми; потрібний аналіз у вигляді «тривимірної моделі», яка складається з величини виконаного навантаження (ходьба, велоергометр, тредміл і т. д.), часу відновлення функції та величини резервів адаптації [16];

— вивчення діастолічної функції ЛШ;

— дисфункція правих відділів серця;

— патологія перед- і післянавантаження [17];

— формування ендотеліальної дисфункції з урахуванням зміни ступеня експресії певних генів, відповідальних за функціонування ендотеліальних клітин; вивчення одного з основ-

них регуляторів експресії генетичної інформації — системи факторів транскрипції (наприклад, Nuclear Factor- κ B (NF- κ B)) [18];

— застосування різних інженерних пристроїв у пацієнтів із некомпенсованою ХСН (тривала вагусна стимуляція за допомогою спеціального імплантованого пристрою тощо);

— впровадження фармакогеноміки — нової науки про те, як генетика впливає на індивідуальну реакцію на конкретні ліки, що дозволить після фармакогенетичного тестування вибрати хворому необхідні лікарські препарати з найменшою кількістю або з відсутністю побічних реакцій або виявити пацієнтів, у яких медикаменти спричинюють побічні ефекти, що робить прийом ліків небезпечним [19];

— раціональна терапія пацієнтів різних вікових груп.

У жовтні 2009 р. професор Брайан Вільямс (Великобританія) доповів на спеціальному симпозиумі Boehringer Ingelheim про можливість зниження залишкового ризику, зокрема у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), за допомогою призначення лікування на ранніх стадіях розвитку захворювання [20]. Цю концепцію, безумовно, необхідно розвивати і брати на озброєння при веденні пацієнтів з іншими серцево-судинними захворюваннями. Сьогодні існують певні труднощі з самою концепцією кардіоваскулярного ризику. У міжнародних посібниках переважає ідея зниження найближчого високого ризику, що також збігається з думкою практичних лікарів.

Під високим кардіоваскулярним ризиком розуміють наявність певних факторів ризику (зокрема АГ, ушкодження органів-мішеней — гіпертрофії ЛШ, альбумінурії, ретинопатії, видимих структурних змін судин і т. д.). Але захворювання та його ускладнення діагнос-

товано, і лише після цього, як правило, приймається рішення про початок терапії. «Проте відбувається так, що поява перших ознак кардіоваскулярного захворювання є фатальною подією», — вказує Б. Вільямс [20]. Виникає закономірне питання: невже не можна уникнути цього згубного для пацієнта зволікання? «Чим більше ми зволікаємо з призначенням лікування, тим менше можливостей залишається для реалізації всього його потенціалу». «Вік, — на думку вченого, — не є фактором ризику, а являє собою маркер кумулятивного впливу факторів ризику. Чим довше триває вплив будь-якого фактора, тим вищим буде ризик». Впливати можна лише на деякі фактори ризику.

«В даний час оцінка кардіоваскулярного ризику базується на прогнозуванні короткострокового ризику, що, очевидно, сприяє тому, що лікування отримують в основному літні хворі, які за роки свого життя “накопичили” високий ризик найближчих судинних подій. Такий підхід позбавляє ефективної терапії більш молодих пацієнтів, у яких короткостроковий ризик є низьким, але одночасно є значно більш високий потенціал для профілактики захворювань і зниження віддаленого ризику», — вважає Б. Вільямс [20]. Виходить, на практиці у разі кардіоваскулярних захворювань ми чекаємо доти, поки у пацієнта вже не з'являться клінічні ознаки цієї патології? З цієї точки зору, дуже цікавою є нова концепція, що розмежовує профілактику захворювання та профілактику подій: «Недопущення розвитку кардіоваскулярного захворювання, безсумнівно, є значно ефективнішим, ніж запобігання подіям». Підтримали дану концепцію американські дослідники Vasan і Kannel у статті одного з останніх номерів журналу *Circulation*,



де було зміщено увагу з оцінки найближчого ризику на прогнозування ризику протягом усього подальшого життя. У свою чергу, це дасть можливість здійснювати більш ранню профілактику, а також більш ефективний скринінг і лікування молодих пацієнтів. Зрештою, такий підхід мінімізує й економічні витрати. В одному з висновків професора Б. Вільямса пролунало те, що «сучасна терапія повинна рухатися в напрямку більш ефективної профілактики, що ґрунтується на прогнозуванні ризику протягом усього життя» [20].

У 2010 р. кардіологи світу з цікавістю чекають на результати кількох великих досліджень із застосуванням препаратів, які можуть вплинути на стандарти лікування пацієнтів із ХСН (наприклад, дослідження SHIFT з івабрадином та ін.)

На нас чекають цікаві часи! Хочеться побажати всім нам успіхів! А головне, щоб основним інвестором відкриттів і досягнень, швидкостей їх темпу виступала наша держава, і не виходило так, як у спостереженні Альберта Ейнштейна: «Це просто диво, що допитливість виживає при формальній освіті».

ЛІТЕРАТУРА

1. Cleland J. G. F. Epidemiology and problems with Diagnosis of Heart Failure / J. G. F. Cleland // Prevention of Disease Progression Throughout the Cardiovascular Continuum ; ed. L. Ryden. — 2001. — P. 54-68.
2. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study / J. P. Strong, G. T. Malcom, C. A. McMahan [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 727-735.
3. Enos W. F. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea [landmark article] / W. F. Enos, R. H. Holmes, T. Beyer // JAMA. — 1986. — Vol. 256. — P. 2859-2862.
4. The natural history of atherosclerosis / R. L. Holman, H. C. McGill, J. P. Strong, J. C. Ceer // Am. J. Pathol. — 1958. — Vol. 34. — P. 209-235.

5. Профилактика сердечной недостаточности. Научный отчет Американской ассоциации сердца (АНА) по результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований // Практична ангіологія. — 2008. — № 4 (15). — С. 14-23.

6. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова // Серцева недостатність. — 2009. — № 1. — С. 47-54.

7. Harrington D. Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function / D. Harrington, S. D. Anker, A. J. S. Coats // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 392-399.

8. Assessing exercise capacity, quality of life and hemodynamics in heart failure: do the test tell us the some thing? / A. R. Houghton, M. Harrison, A. J. Cowley [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2002. — Vol. 4. — P. 289-295.

9. Advanced chronic heart failure: position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Metra, P. Ponikowski, K. Dickstein [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2007. — Vol. 9. — P. 684-694.

10. Martinez-Selles M. Treatment of heart failure with normal ejection fraction in patients with advanced chronic heart failure / M. Martinez-Selles // Eur. J. Heart Failure. — 2007. — Vol. 12. — P. 1223.

11. Cohen-Solat A. Diastolic heart failure: myth on reality? / A. Cohen-Solat // Eur. J. Heart Failure. — 2002. — Vol. 4. — P. 395-400.

12. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / J. Paulus Walter, Tschöpe Carsten, John E. Sanderson [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2539-2550.

13. Драпкина О. М. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегии лечения / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Кардиология. — 2009. — № 9. — С. 90-95.

14. Анализ крови как первичный тест в диагностике сердечной недостаточности (дайджест) // Практична ангіологія. — 2009. — № 7 (26). — С. 34.

15. Воронков Л. Г. Исследования 2009 года в области лечения ХСН:

еще не прорыв, но никак не штиль / Л. Г. Воронков // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (232). — С. 7-8.

16. Сидоренко Г. И. Дискуссионные аспекты в проблеме сердечной недостаточности / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова // Кардиология. — 2009. — № 5. — С. 61-63.

17. Remme W. I. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure; Europ. Society of Cardiology / W. I. Remme, K. Swedberg // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1527-1560.

18. NF- κ B and I κ B α : an imducible regulatory system in endothelial activation / M. A. Read, M. Z. Whitley, A. J. Williams, T. Collins // J. Exp. Med. — 1994. — Vol. 179. — P. 503-512.

19. Рудык Ю. С. Фармакогенетика: от разработки новых лекарственных средств до индивидуализации лечения больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. — 2008, березень. — Тематичний номер. — С. 60-62.

20. Вильямс Б. Стратегии снижения глобального кардиоваскулярного риска / Б. Вильямс // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 5-6.

