



Д. А. Лаишул

Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, фармакотерапія, нирки.

Незважаючи на досягнення останніх десятиліть, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найпоширеніших і неухильно прогресуючих захворювань, що супроводжуються високою смертністю.

Мета роботи – дослідити вплив комбінованої фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією.

Матеріали та методи. У дослідження включили 140 хворих (114 (81,4%) чоловіків) із ХСН ішемічного генезу, середній вік – 60 [54,5–68] років. Терапія включала: інгібітори АПФ/БРА (90%), бета-блокатори (94,3%), діуретики (87,8%), статини (84,3%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (75%), антиагреганти (70,7%), антагоністи кальцію (14,3%), аміодарон (18,6%), івабрадин (15%). Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейера.

Результати. Встановили, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією статинів знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51% (відносний ризик (ВР) 0,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p=0,02$), призначення триметазидину – на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; $p=0,03$), нітратів – на 47% (ВР 0,53; 95% ДІ 0,31–0,89; $p=0,01$). Включення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало кількість серцево-судинних подій протягом трьох років спостереження (ВР 1,88; 95% ДІ 1,21–2,94; $p=0,005$). Включення аспірину знижувало ризик виникнення РСС на 75% (ВР 0,25; 95% ДІ 0,12–0,53; $p=0,0004$). Включення нітратів на 55% (ВР 0,45; 95% ДІ 0,23–0,89; $p=0,02$), статинів на 68% (ВР 0,32; 95% ДІ 0,14–0,72; $p=0,006$) знизило потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ.

Висновки. За результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією встановили, що включення статинів, нітратів, триметазидину у стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН.

Влияние фармакотерапии на отдалённый прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза со сниженной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией

Д. А. Лаишул

Несмотря на достижения последних десятилетий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одним из самых распространённых и неуклонно прогрессирующих заболеваний, сопровождающихся высокой смертностью.

Цель работы – изучить влияние комбинированной фармакотерапии на отдалённый прогноз у больных ХСН ишемического генеза со сниженной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией.

Материалы и методы. В исследование включено 140 больных (114 (81,4%) мужчин) с ХСН ишемического генеза, средний возраст – 60 [54,5–68] лет. Терапия включала: ингибиторы АПФ/БРА (90%), бета-блокаторы (94,3%), диуретики (87,8%), статини (84,3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (75%), антиагреганти (70,7%), антагонисты кальция (14,3%), амиодарон (18,6%), ивабрадин (15%). Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана–Мейера.

Результаты. Установлено, что включение в терапию больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией статинов снижает риск возникновения кумулятивной конечной точки на 51% (относительный риск (ОР) 0,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,91; $p=0,02$), назначение триметазидина – на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,34–0,95; $p=0,03$), нитратов – на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31–0,89; $p=0,01$). Включение антагонистов минералокортикоидных рецепторов увеличивало количество сердечно-сосудистых событий в течение трёх лет наблюдения (ОР 1,88; 95% ДИ 1,21–2,94; $p=0,005$). Включение аспирина снижало риск возникновения РСС на 75% (ОР 0,25; 95% ДИ 0,12–0,53; $p=0,0004$). Включение нитратов на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,23–0,89; $p=0,02$), статинов на 68% (ВР 0,32; 95% ДИ 0,14–0,72; $p=0,006$) снизило потребность в госпитализации по поводу декомпенсации ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ.

Выводы. По результатам трёхлетнего наблюдения за пациентами с ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ и почечной дисфункцией установлено, что включение статинов, нитратов, триметазидина в стандартную терапию ассоциируется со снижением риска развития кумулятивной конечной точки, риска госпитализации по поводу декомпенсации СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фармакотерапия, почки.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №4 (97). – С. 34–39

Impact of drug therapy on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with reduced ejection fraction and renal dysfunction

D. A. Lashkul

Despite the achievements of recent decades, chronic heart failure (CHF) is one of the most widespread and steadily progressive disease which accompanied by high mortality.

Aim. To investigate the effect of combined drug therapy for long-term prognosis in patients with ischemic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle and renal dysfunction.

Materials and methods. The study involved 140 patients (114 (81.4 %) men) with ischemic chronic heart failure; average age was 60 [54.5–68] years. Therapy included: ACE inhibitors/ARBs (90 %), beta blockers (94.3 %), diuretics (87.8 %), statins (84.3 %), mineralocorticoid receptor antagonists (75 %), antiplatelet agents (70.7 %), calcium antagonists (14.3 %), amiodarone (18.6 %), ivabradin (15 %). The cumulative survival curves were constructed by the Kaplan-Meier method using and groups were compared with the log-rank test.



Results. In our study it has been established that statins inclusion in the therapy of patients with ischemic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle and renal dysfunction reduces the risk of cumulative endpoint by 51 % (hazard ratio (HR) 0.49, 95 % confidence interval (CI) 0.26–0.91, $p=0.02$), prescription of trimetazidine - by 43 % (HR 0.57, 95 % CI 0.34–0.95, $p=0.03$), nitrates - by 47 % (HR 0.53; 95 % CI 0.31–0.89, $p=0.01$). Inclusion of mineralocorticoid receptor antagonists increased number of cardiovascular events during three years of monitoring (HR 1.88, 95 % CI 1.21–2.94, $p=0.005$). Inclusion of aspirin reduced the risk of SCD by 75 % (HR 0.25, 95 % CI 0.12–0.53, $p=0.0004$). Inclusion of nitrates by 55 % (HR 0.45, 95 % CI 0.23–0.89, $p=0.02$) and statins by 68 % (HR 0.32, 95 % CI 0.14–0.72; $p=0.006$) reduced hospitalization.

Conclusion. Based on three-year monitoring results of ischemic heart failure patients with reduced ejection fraction and renal dysfunction it has been found that the inclusion of statins, nitrates, trimetazidine to standard therapy was associated with reduced risk of cumulative endpoint and hospitalization caused by heart failure decompensation.

Keywords: Heart Failure, Drug Therapy, Kidney.

Zaporozhye medical journal 2016; №4 (97): 34–39

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найпоширеніших і неухильно прогресуючих захворювань, що супроводжуються високою смертністю [1]. Порушенню функції нирок при серцево-судинних захворюваннях останнім часом приділяють велику увагу. Нирки відіграють провідну роль у становленні та прогресуванні хронічної серцевої недостатності, через нирки реалізується дія більшості засобів патогенетичної терапії ХСН [2].

У більшості рандомізованих контрольованих досліджень при хронічній серцевій недостатності систематично виключалися пацієнти з важкою нирковою дисфункцією, часто через занепокоєння, що лікування може призвести до дальшого погіршення функції нирок. Тому питання щодо безпечності й ефективності застосування стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих із нирковою дисфункцією залишається відкритим.

Мета роботи

Дослідити вплив комбінованої фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету (протокол № 6 від 20.09.2012 р.). До включення в дослідження в усіх учасників отримали письмову інформовану згоду. У дослідження включили 140 хворих (114 (81,4%) чоловіків) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – 60 [54,5–68] років. ХСН діагностували та оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, систолічну дисфункцію визначали при фракції викиду ЛШ $\leq 45\%$ [3]. Етіологією ХСН у 115 (82,1%) хворих було поєднання ІХС і ГХ, у 25 (17,9%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностували у 27 (19,3%) хворих, 3 ФК – у 98 (70%), 4 ФК – у 15 (10,7%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 106 (75,7%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Терапія включала: інгібітори

АПФ/БРА (90%), бета-блокатори (94,3%), діуретики (87,8%), статини (84,3%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (75%), антиагреганти (70,7%), антагоністи кальцію (14,3%), аміодарон (18,6%), івабрадин (15%).

Як тверді клінічні кінцеві точки враховувалися всі фатальні й нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ, ішемічний інсульт і раптову серцеву смерть, усі випадки СН і госпіталізації в зв'язку з цією причиною, що зареєстровані протягом трьох років після підписання інформованої згоди.

Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані представлені у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейера. Для порівняння виживання у групах використовувався лог-ранговий тест. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Загальна характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, наведена в таблиці 1. Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом 3-річного періоду спостереження виникли у 92 (65,7%) хворих, серед них – повторний фатальний ІМ у 8 (8,7%), раптова серцева смерть у 25 (27,2%) хворих, у 53 пацієнтів (57,6%) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2%) – нефатальний інсульт. Порівняльний аналіз встановив, що у групі пацієнтів із ССП частіше зафіксована ФП ($p=0,007$), паління ($p=0,01$), більш виражена задишка за шкалою Борга ($p=0,0001$), нижчий офісний САТ ($p=0,02$), вища ЧСС ($p=0,01$). Аналіз лабораторних маркерів виявив вищий рівень NTproBNP ($p=0,007$), макроальбумінурії ($p=0,03$) і нижчу ШКФ ($p=0,05$).

Вплив фармакотерапії на кумулятивні кінцеві точки.

У нашому дослідженні встановили, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією статинів знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51% (відносний ризик (ВР) 0,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p=0,02$), призначення триметазидину знижує ризик на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; $p=0,03$), нітратів – на 47% (ВР 0,53; 95% ДІ 0,31–0,89; $p=0,01$). Включення у стандартну фармакотерапію ІАПФ ($p=0,74$), БРА ($p=0,44$), бета-блокаторів ($p=0,71$), діуретиків ($p=0,81$) не впливало на виникнення кумулятив-



Таблиця 1

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від досягнення кумулятивної кінцевої точки

Показники, одиниці вимірювання	Загальна когорта
	(n=140)
1	2
Вік, роки	60,6±8,8
Чоловіки, n (%)	114 (81,4)
АГ, n (%)	115 (82,1)
ІМ в анамнезі, n (%)	106 (75,7)
ФП, n (%)	47 (33,6)
Паління, n (%)	32 (22,8)
Дисліпідемія, n (%)	112 (80)
ЦД, n (%)	33 (23,6)
ФК ХСН III–IV, n (%)	113 (80,7)
Шкала Борга, бали	6,2±1,7
САТ, мм рт. ст.	129,7±21,2
ДАТ, мм рт. ст.	82,4±12,5
ЧСС, уд./хв	86,5±17,4
ІМТ, кг/м ²	29,8±5,6
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	70,3±15,5
Креатинін, ммоль/л	99,1±19,8
NT-proBNP, пг/мл	524,4 [228,2–747,1]
Макроальбумінурія, n (%)	55 (39,3)
ФВ, %	34,7±7,2
Лікування, n (%)	
Бета-блокатори	132 (94,3)
ІАПФ/БРА	115/11 (90)
Діуретики	123 (87,8)
Статини	118 (84,3)
АМР	105 (75)
Антиагреганти	99 (70,7)
Дігосин	26 (18,6)
Аміодарон	26 (18,6)
Нітрати	23 (16,4)
Триметазидин	23 (16,4)
Івабрадин	21 (15)
Антагоністи кальцію	20 (14,3)

ної кінцевої точки. Включення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало кількість серцево-судинних подій протягом трьох років спостереження (ВР 1,88; 95% ДІ 1,21–2,94; $p=0,005$).

Вплив фармакоterapiї на раптову серцеву смерть.

Включення аспірину знижувало ризик виникнення РСС на 75% (ВР 0,25; 95% ДІ 0,12–0,53; $p=0,0004$). Призначення аміодарону виявило тенденцію до зниження РСС на межі статистичної вірогідності (ВР 0,43; 95% ДІ 0,18–1,02; $p=0,058$). Призначення ІПФ ($p=0,63$), БРА ($p=0,26$), АК ($p=0,07$), бета-блокаторів ($p=0,14$), статинів ($p=0,41$), нітратів ($p=0,29$), триметазидину ($p=0,13$) не дуже впливало на ризик виникнення РСС. Використання АМР порівняно з групою без АМР призводило до збільшення РСС (ВР 3,65; 95% ДІ 1,72–7,72; $p=0,0007$).

Вплив фармакоterapiї на потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Щодо впливу на перебіг захворювання: включення нітратів на 55% (ВР 0,45; 95% ДІ 0,23–0,89; $p=0,02$), статинів на

68% (ВР 0,32; 95% ДІ 0,14–0,72; $p=0,006$) знизило потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ. Не встановили значного впливу на ризик госпіталізації включення у стандартну терапію ІАПФ ($p=0,75$), БРА ($p=0,91$), бета-блокаторів ($p=0,42$), антагоністів кальцію ($p=0,49$), діуретиків ($p=0,39$), триметазидину ($p=0,11$).

Вплив фармакоterapiї на розвиток атеротромботичних подій.

Під час аналізу впливу стандартної фармакоterapiї на ризик розвитку атеротромботичних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ і нирковою дисфункцією не виявили статистично значущої різниці для ІАПФ ($p=0,07$), БРА ($p=0,25$), бета-блокаторів ($p=0,34$), антагоністів кальцію ($p=0,74$), АМР ($p=0,86$), статинів ($p=0,14$), нітратів ($p=0,65$), діуретиків ($p=0,85$), триметазидину ($p=0,25$).

Аналіз результатів трирічного спостереження за хворими на ХСН ішемічного генезу з нирковою дисфункцією виявив, що включення у стандартну терапію статинів знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51%. Незважаючи на те, що статини знижують смертність і захворюваність у пацієнтів з атеросклерозом, даних щодо поліпшення прогнозу у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ недостатньо. Однак у пацієнтів, які вже отримують статини з приводу ІХС/дисліпідемії, слід розглянути продовження цієї терапії [1]. Дані нашого дослідження узгоджуються з результатами мета-аналізу J-Q. Wang та ін. (2014), який виявив, що додаткове призначення статинів для лікування ХСН пов'язане зі зниженням смертності від усіх причин (ВР=0,71, 95% ДІ 0,61–0,83) і зниженням повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (ВР=0,84, 95% ДІ 0,74–0,96) [4]. Перспективною виглядає інформація, котра одержана в нашому дослідженні, щодо відсутності додаткового позитивного ефекту під час збільшення інтенсивності статинотерапії.

Триметазидин не входить у першу лінію лікування ХСН, але має доволі добре задокументований вплив на поліпшення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, хоча спланованих великих контрольованих досліджень бракує [5]. Низка наявних публікацій показала поліпшення толерантності до фізичного навантаження, якості життя, зменшення функціонального класу серцевої недостатності, підвищення ФВ лівого шлуночка, що визначена за допомогою радіоізотопних методів [6]. Ці результати підтверджені в багатоцентровому ретроспективному дослідженні G. Fragasso та ін. (2013) за участю 669 хворих на ХСН. Додавання триметазидину до стандартної терапії пов'язане зі зменшенням частоти серцево-судинної госпіталізації (ВР 0,524, 95% ДІ 0,352–0,781, $p=0,001$), серцево-судинної смертності (ВР 0,072, 95% ДІ 0,019–0,268, $p=0,0001$), а також загальної смертності (ВР 0,102, 95% ДІ 0,046–0,227, $p=0,0001$) [7].

Сучасні міжнародні рекомендації висловлюють застереження щодо використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) у хворих із нирковою недостатністю, радячи обмежити їхнє використання для тих, у кого швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² [1]. Поширеність гіперкаліємії в



основних клінічних дослідженнях з АМР від 2 до 11,8%. Проте кількість випадків смерті від гіперкаліємії не повідомлялась у дослідженнях (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) із використанням АМР [8]. Деякі дослідження повідомляють про вищий рівень гіперкаліємії в загальній популяції, що не обмежена суворими критеріями виключення. Аналіз із Онтаріо, де встановлено збільшення госпіталізації та смертності з приводу гіперкаліємії, опублікований уже після оприлюднення результатів RALES [9]. Інші дані свідчать: гіпокаліємія в пацієнтів із СН може бути пов'язана зі зростанням смертності навіть серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок [10]. У популяції хворих, які перенесли інфаркт міокарда, була визначена U-подібна крива щодо рівня калію в сироватці крові та госпітальної смертності. Так, рівень калію в сироватці крові менший ніж 3,5 ммоль/л і більший ніж 4,5 ммоль/л пов'язані з вищою смертністю [11]. Можливо, це пояснює нейтральний і негативний вплив блокаторів РААС і мінералкортикоїдних рецепторів у нашому дослідженні. Іншим поясненням може бути пріоритетне застосування цих препаратів у вкрай важкого контингенту хворих, де вихідний ризик пацієнтів дуже високий.

Відомо про декілька клінічних досліджень у пацієнтів у термінальній стадії ниркової недостатності з/без ХСН, але більшість не досліджували основні фатальні та нефатальні клінічні події [12]. У дослідженні SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), що включало пацієнтів із дисфункцією ЛШ після інфаркту міокарда, де середня ШКФ становила майже 60 мл/хв/1,73м², каптоприл не впливав на показники смертності та СС смертність/захворюваність [13]. У дослідженні HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) вивчалась висока (150 мг на добу) порівняно з низькою (50 мг на добу) дози лозартану, середня ШКФ 75 мл/хв/1,73м² не змінила цілющий вплив вищих доз лозартану [14]. Дослідження БРА проти ІАПФ у хворих із ХСН або дисфункцією ЛШ після ІМ не оприлюднювали аналіз у підгрупах із нирковою дисфункцією [15].

Незважаючи на відсутність надійних доказів того, що бета-блокатори погіршують функцію нирок, випробування при СН виключили пацієнтів із тяжкою нирковою дисфункцією, можливо, через побоювання з приводу зниження ниркової екскреції деяких лікарських засобів. Дослідження CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) показали: позитивний ефект бісопрололу (цільова доза 10 мг/день, досягла 8,6 мг/день) був присутній у всіх категоріях ШКФ, смертність від усіх причин не покращилася в пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² [16]. У нашому дослідженні також не отримали даних щодо переваги включення бета-блокаторів у терапію ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією. Крім того, відсутність вірогідної різниці у групах із блокаторами РААС, бета-блокаторами, можливо, зумовлена високим відсотком застосування і вкрай малою кількістю спостережень без застосування цих засобів.

Вплив івабрадину на показники смертності й захворюваності у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ вивчали в дослідженнях SHIFT [Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial] і BEAUTIFUL [Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction], але аналіз підгруп із нирковою дисфункцією не опублікований [17,18].

Діуретики показані пацієнтам із симптомами і/або ознаками затримки рідини [1]. Сучасні рекомендації виступають за використання мінімальної дози, необхідної для досягнення «сухої ваги», та зменшення дози, якщо це можливо, з тим, щоб запобігти зневодненню та погіршенню функції нирок. Як це не парадоксально, нещодавно визнано, що діуретики можуть поліпшити функцію нирок, якщо є нирковий венозний застій, підкреслюючи, що потреба в сечогінних може змінюватися залежно від клінічного стану хворих і що доза повинна бути доопрацьована на індивідуальній основі [19]. Є також припущення до зрушення в бік нових діуретиків, таких як торасемід, оскільки невеликі рандомізовані дослідження продемонстрували поліпшення клінічного результату, але сьогодні об'єднання досліджень не виявило поліпшення результатів у всій когорті пацієнтів із СН [20]. Отже, початок і титрування терапії діуретиками залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, у тому числі життєво важливих ознак, симптомів, ознак застою та вихідної ниркової функції.

Нітрати знижують переднавантаження та постнавантаження, інгібують ре-моделювання, мають антиішемічний ефект. Сучасні європейські рекомендації розглядають комбінацію нітратів і гідралазину як альтернативу бета-блокаторам та інгібіторам РААС [1]. У порівнянні з плацебо лікування ізосорбідом динітратом і гідралазином знижує відносний ризик смерті на 36% після трьох років із мінімальною фоновою терапією (дігосин і діуретики) в V-HeFT I [21]. Крім того, ізосорбіт динітрат і гідралазин збільшували виживаність серед афроамериканських пацієнтів, але ефект не був значущим у пацієнтів європеїдної раси [22].

Висновки

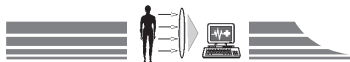
1. За результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і нирковою дисфункцією встановлено, що включення статинів і нітратів у стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,49; 95% ДІ 0,26–0,91; p=0,02 і ВР 0,53; 95% ДІ 0,31–0,89; p=0,01 відповідно), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,32; 95% ДІ 0,14–0,72; p=0,006 і ВР 0,45; 95% ДІ 0,23–0,89; p=0,02 відповідно). Також на ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки впливає включення триметазидину (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,95; p=0,03) і АМР (ВР 1,88; 95% ДІ 1,21–2,94; p=0,005).

2. Нами не встановлено вірогідної різниці залежно від застосування комбінованої терапії на розвиток атеротромботичних ускладнень у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ і ниркову дисфункцію.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200.
2. Damman K. The kidney in heart failure: an update / K. Damman, J. Testani // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – P. 1437–1444.
3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої



- недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Баргій та ін. // Серцева недостатність. – 2012. – №3. – С. 60–96.
4. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies / J. Wang, G. Wu, Z. Wang et al. // *Heart, Lung and Circulation*. – 2014. – Vol. 23. – P. 105–113.
 5. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease / P. Chrusciel, J. Rysz, M. Banach // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74. – P. 971–980.
 6. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure / G. Fragasso, A. Palloshi, P. Puccetti et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 992–998.
 7. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study / G. Fragasso, G. Rosano, S.H. Baek et al. // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 163. – P. 320–325.
 8. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice / F. Zannad, W. Gattis Stough, P. Rossignol et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2782–2795.
 9. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) / D. Juurlink, M. Mamdani, D. Lee, et al. // *New England Journal Of Medicine*. – 2004. – Vol. 351(6). – P. 543–551.
 10. Bowling C.B. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies / C.B. Bowling, B. Pitt, M.I. Ahmed // *Circ Heart Fail*. – 2010. – Vol. 3. – P. 253–260.
 11. Goyal A. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction / A. Goyal, J.A. Spertus, K. Gosch // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – P. 157–164.
 12. Hawwa N. Pharmacologic management of chronic reno-cardiac syndrome / N. Hawwa, M.J. Schreiber, W.H. Tang // *Curr Heart Fail Rep*. – 2013. – Vol. 10. – P. 54–62.
 13. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study / M.P. Tokmakova, H. Skali, S. Kenchaiah et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3667–3673.
 14. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 1840–1848.
 15. Dickstein K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan / K. Dickstein, J. Kjekshus // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.
 16. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial / D. Castagno, P.S. Jhund, J.J. McMurray et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2010. – Vol. 12. – P. 607–616.
 17. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.
 18. Fox K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.
 19. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function / K. Damman, M.J. Ng Kam Chuen, R.J. MacFadyen et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – P. 2233–2241.
 20. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? / B. Bikdeli, K.M. Strait, K. Dharmarajan et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61. – P. 1549–1550.
 21. Cohn J. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure / J. Cohn // *European Heart Journal*. – 1988. – Vol. 9(suppl A). – P. 171–173.
 22. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group / P. Carson, S. Ziesche, G. Johnson et al. // *J Card Fail*. – 1999. – Vol. 5. – P. 178–187.
- ### References
1. Ponikowski, P., Voors, A., Anker, S., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 37(27), 2129–2200.
 2. Damman, K. & Testani, J. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*, 36(23), 1437–1444.
 3. Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist, 3*, 60–96 [in Ukrainian].
 4. Wang, J., Wu, G., Wang, Z., Dai, X., & Li, X. (2014). Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies. *Heart, Lung And Circulation*, 23(2), 105–113. doi: 10.1016/j.hlc.2013.07.012.
 5. Chrusciel, P., Rysz, J., & Banach, M. (2014). Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 74(9), 971–980. doi: 10.1007/s40265-014-0233-5.
 6. Fragasso, G., Palloshi, A., Puccetti, P., Silipigni, C., Rossodivita, A., Pala, M. et al. (2006). A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 48(5), 992–998. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.060.
 7. Fragasso, G., Rosano, G., Baek, S., Sisakian, H., Di Napoli, P., Alberti, L. et al. (2013). Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *International Journal Of Cardiology*, 163(3), 320–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.123.
 8. Zannad, F., Gattis Stough, W., Rossignol, P., Bauersachs, J., McMurray, J., Swedberg, K. et al. (2012). Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *European Heart Journal*, 33(22), 2782–2795. doi: 10.1093/eurheartj/ehs257.
 9. Juurlink, D., Mamdani, M., Lee, D., Kopp, A., Austin, P., Laupacis, A., & Redelmeier, D. (2004). Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *New England Journal Of Medicine*, 351(6), 543–551. doi: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa040135.
 10. Bowling, C., Pitt, B., Ahmed, M., Aban, I., Sanders, P., Mujib, M., et al. (2010). Hypokalemia and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Findings From Propensity-Matched Studies. *Circulation: Heart Failure*, 3(2), 253–260. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.899526.
 11. Goyal, A., Spertus, J., Gosch, K., Venkitachalam, L., Jones, P., Van den Berghe, G., & Kosiborod, M. (2012). Serum Potassium Levels and Mortality in Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 307(2), 157. doi: 10.1001/jama.2011.1967.
 12. Hawwa, N., Schreiber, M., & Tang, W. (2013). Pharmacologic Management of Chronic Reno-Cardiac Syndrome. *Curr Heart Fail Rep*, 10(1), 54–62. doi: 10.1007/s11897-012-0122-8.
 13. Tokmakova, M., Skali, H., Kenchaiah, S., Braunwald, E., Rouleau, J. L., Packer, M., et al. (2004). Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Risk, and Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition After Myocardial Infarction: The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Circulation*, 110(24), 3667–3673. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000149806.01354.BF.



14. Konstam, M., Neaton, J., Dickstein, K., Drexler, H., Komajda, M., Martinez, F. et al. (2009). Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 374(9704), 1840–1848. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
15. Dickstein, K. & Kjekshus, J. (2002). Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *The Lancet*, 360(9335), 752–760. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09895-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09895-1).
16. Castagno, D., Jhund, P., McMurray, J., Lewsey, J., Erdmann, E., Zannad, F. et al. (2010). Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *European Journal Of Heart Failure*, 12(6), 607–616. doi: 10.1093/eurjhf/hfq038.
17. Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., Borer, J., Ford, I., Dubost-Brama, A. et al. (2010). Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, 376(9744), 875–885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
18. Fox, K., Ford, I., Steg, P., Tendera, M., & Ferrari, R. (2008). Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 372(9641), 807–816. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
19. Damman, K., Ng Kam Chuen, M., MacFadyen, R., Lip, G., Gaze, D., Collinson, P. et al. (2011). Volume Status and Diuretic Therapy in Systolic Heart Failure and the Detection of Early Abnormalities in Renal and Tubular Function. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 57(22), 2233–2241. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.065.
20. Bikdeli, B., Strait, K., Dharmarajan, K., Partovian, C., Coca, S., Kim, N. et al. (2013). Dominance of Furosemide for Loop Diuretic Therapy in Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 61(14), 1549–1550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.043.
21. Cohn, J. (1988). Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *European Heart Journal*, 9(suppl A), 171–173. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/9.suppl_a.171
22. Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., & Cohn, J. (1999). Racial differences in response to therapy for heart failure: Analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Journal Of Cardiac Failure*, 5(3), 178–187.

Відомості про автора:

Лашкул Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: lashkuld@gmail.com.

Сведения об авторе:

Лашкул Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: lashkuld@gmail.com.

Information about author:

Lashkul D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: lashkuld@gmail.com.

Поступила в редакцию 08.07.2016 г.