

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

ЖЕСТОВСКАЯ АННА СЕРГЕЕВНА

**АКТИВНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТА СУР 3А4 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССАХ (ПО NYHA) ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ
ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
академик РАН, д.м.н., профессор Кукес В.Г.

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
Актуальность темы.....	7
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	10
Основные положения, выносимые на защиту.....	10
Степень достоверности и апробация результатов.....	11
Личный вклад автора.....	11
Внедрение результатов в практику.....	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	12
Публикации.....	12
Объём и структура диссертации.....	12
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Определение, этиология, патогенез, эпидемиология и классификация СН.....	13
1.1.1. Определение СН.....	13
1.1.2. Этиология и патогенез СН.....	14
1.1.3. Эпидемиология СН.....	14
1.1.4. Классификация СН.....	15
1.1.4.1. Классификация СН по ФВ ЛЖ.....	15
1.1.4.2. Классификация СН по длительности течения.....	15
1.1.4.3. Классификация СН по выраженности симптомов.....	16
1.1.4.4. Отечественная классификация ХСН.....	17
1.2. Лечение и профилактика ХСН.....	19
1.2.1. Цели лечения ХСН.....	19
1.2.2. Рекомендованное лечение пациентам с симптоматикой СН- нФВ.....	21

1.2.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)..	21
1.2.2.2. Антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА).....	27
1.2.2.3 Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ)...	28
1.2.2.4.Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -АБ).....	30
1.2.2.5. Ингибитор If-каналов.....	33
1.2.2.6.Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).....	34
1.2.3. Препараты, применяемые в определённых клинических ситуациях.....	36
1.2.3.1. Диуретики.....	36
1.2.3.2. Ингибитор If-каналов (Ивабрадин).....	36
1.2.3.3. Дигоксин и другие сердечные гликозиды.....	36
1.2.3.4. n-3 полиненасыщенные жирные кислоты.....	37
1.2.3.5. Непрямые оральные антикоагулянты (НОАГ) и антагонисты витамина К (АВК).....	38
1.2.3.6 Гепарин/низкомолекулярные гепарины (НМГ) и оральные антикоагулянты (ОАГ).....	38
1.2.4 Препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях	38
1.2.4.1. Антиаритмики III класса.....	38
1.2.4.2. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК).....	38
1.2.4.3. Препараты железа.....	39
1.2.4.4. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимаА редуктазы (статины).....	39
1.2.4.5. Антиагреганты (аспирин).....	39
1.2.4.6. Цитопротекторы (триметазидин МВ).....	40
1.2.4.7. Периферические вазодилататоры.....	40
1.2.4.8. Положительные инотропные средства (Коэнзим Q-10).....	40
1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и альдостерона в развитии и течении ХСН.....	40

1.3.1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в развитии и течении ХСН и факторы, влияющие на секрецию альдостерона.....	40
1.3.2. Определение уровня альдостерона у пациентов с ХСН.....	43
1.4 Исследование активности изофермента CYP3A4 цитохрома P450 у пациентов с ХСН со сниженной интенсивностью процессов метаболизма в печени.....	44
1.5 Роль изофермента CYP3A4 цитохрома P450 в метаболизме лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН.....	47
1.5.1 Система цитохрома P450. Подсемейство 3A4 CYP450.....	47
1.5.2. Факторы, влияющие на активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450.....	49
Глава 2. Материалы и методы.....	53
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	53
2.2. Методы исследования.....	69
2.2.1.Методика исследования концентрации альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS).....	69
2.2.2. Исследование уровня парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}), насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2).....	70
2.2.3. Исследование уровня 2,3-ДФГ в крови.....	70
2.2.4. Методика проведения пробы для оценки активности CYP3A4 по соотношению 6β-гидроксикортизол/кортизол (6-Б-ГК/кортизол) в моче.....	72
2.2.5. Исследование мозгового натрийуретического пептида (BNP)....	73
2.2.6. Эхокардиография.....	73
2.2.7. Данные о лекарственных препаратах, применяемых в ходе	

исследования.....	74
2.2.8. Шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН (ШОКС).....	75
2.2.9. Шестиминутный тест с ходьбой.....	75
2.3. Статистическая обработка результатов.....	76
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	77
3.1. Результаты исследования уровня активности СYP 3A4 цитохрома P450 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	77
3.2. Связь активности СYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче и уровня BNP.....	80
3.3. Связь активности СYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче и концентрации альдостерона.....	81
3.4. Результаты исследования мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	82
3.5. Результаты исследования уровня альдостерона у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	85
3.6. Результаты исследования уровня парциального давления кислорода в крови (PaO ₂) у пациентов с I, II и III ФК ХСН	87
3.7. Результаты исследования уровня парциального давления углекислого газа в крови (PaCO ₂) у пациентов с I, II и III ФК ХСН....	90
3.8. Результаты исследования уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO ₂) у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	93

3.9. Результаты исследования уровня 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	97
3.10. Результаты проведения 6-ти минутного теста с ходьбой у пациентов с I, II и III ФК ХСН.....	100
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	105
Заключение.....	116
Выводы.....	117
Практические рекомендации.....	118
Список сокращений.....	119
Список литературы.....	120

Введение

Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность, несмотря на современные возможности медикаментозного и хирургического лечения, продолжает оставаться одним из наиболее тяжёлых, распространённых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы и приводит к наибольшему числу летальных исходов и случаев инвалидизации. Ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. [15]. Именно поэтому многие исследователи занимаются изучением механизмов развития этого тяжелого синдрома.

Известно, что цитохром P450 принимает участие в метаболизме большого количества лекарственных средств (более 70 % всех применяемых с настоящее время) в печени [136]. Он также обладает способностью метаболизировать практически все химические соединения. Определение активности CYP3A4 является важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС.

Активность CYP3A4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, например, при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности [87]. Так как развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является обратимым процессом, проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных. По мнению ряда авторов, антиоксиданты - группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии – являются одними из самых перспективных лекарственных препаратов [23,24,43].

В ранее проведенных исследованиях доказана возможность антиоксидантов выступать в качестве средств регуляции биотрансформации и фармакологического действия лекарственных веществ, путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома P450 [33]. По данным электрохимического исследования этилметилгидроксипиридина малата зафиксирован рост катодного тока, что свидетельствует о протекании восстановительных процессов и индуцирующем влиянии этого препарата на CYP3A4 [38]. Академик Кукес В.Г. с сотрудниками [2013] доказал, что этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) способен активировать CYP3A4 цитохрома P450 у пациентов с ХСН. Поэтому для нас представляется актуальным вопрос дальнейшего изучения влияния этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на метаболическую функцию печени у пациентов с различными классами ХСН, а также его влияния на активность CYP3A4 цитохрома P450 и клинические значения изменений активности CYP3A4 у пациентов с ХСН.

Цель исследования

Повышение эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН за счёт включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь активности CYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол) и уровней биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

2. Изучить влияние антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата Этоксидола на активность CYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол) у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней

после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

3. Оценить изменения уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

4. Оценить изменение показателей газообмена (по уровням PaO_2 , PaCO_2 , SO_2) и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

5. Оценить клиническую эффективность включения в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Научная новизна

Подтверждена взаимосвязь между уровнем активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол и уровнями биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Доказано, что применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней приводит к достоверному повышению активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшает показатели газообмена, отмечается повышение уровня парциального давления кислорода (PaO_2) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и снижение уровня PaCO_2 и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН и способствует увеличению толерантности к физической нагрузке. Результаты исследования актуальны для всех медицинских учреждений, где находятся пациенты с ХСН. Внедрение результатов проведенного исследования позволяет улучшить качество лечения пациентов I, II и III ФК ХСН и снизить количество нежелательных лекарственных реакций.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Существует взаимосвязь активности CYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол) и уровней биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).
2. Результатом внутривенного введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии является повышение активности CYP3A4 по отношению 6- β -гидрокортизол/кортизол у пациентов I, II и III ФК ХСН, коррекции метаболических нарушений и, как следствие, к снижению уровня биомаркёра ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона.
3. Результатом внутривенного введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии является улучшение показателей газообмена: повышение уровня парциального давления кислорода (PaO₂) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO₂), снижения уровня PaCO₂ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.
4. Добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней к стандартной терапии пациентов

с ХСН улучшает эффективность персонализированной терапии пациентов с ХСН и оказывает благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-лабораторным характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Материалы диссертации были представлены в виде устных и стендовых докладов и обсуждены на Международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (Москва, 2017) и на научно-практической конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2018 г.).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 5 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа в зарубежном издании, получен 1 патент РФ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, клиническое обследование и наблюдение за больными, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнено лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и внедрения их в практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам высшего профессионального образования (подготовка кадров высшей квалификации – ординатура и аспирантура) на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пунктам 11 и 18.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа в зарубежном издании, получен 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 гистограммами, 3 рисунками, содержит 19 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 230 источников, из них 53 отечественных и 177 зарубежных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Определение, этиология и патогенез, эпидемиология и классификация СН

1.1.1. Определение СН

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от какой-либо другой болезни. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех глобальных случаев смерти. По оценкам тех же экспертов в 2030 году от ССЗ умрет около 23,6 миллиона человек [15].

Сердечная недостаточность (СН) может быть определена, как такое нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца [54]. Клинически СН определяется как синдром, при котором у пациентов присутствуют характерные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки. Текущее определение СН ограничивает себя стадиями, на которых клинические симптомы становятся очевидными. Перед тем как симптоматика становится явной, у пациента могут наблюдаться структурные или функциональные нарушения сердца (систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ), которые являются предшественниками СН. Своевременное распознавание этих предшественников позволяет избежать отрицательных исходов, более того, начало лечения на стадии предвестников снижает смертность у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ [201,215].

1.1.2. Этиология и патогенез СН

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%) [51], перенесенный инфаркт миокарда или ОКС (15,3%), сахарный диабет (15,9%). Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [11]. Отмечается увеличение количества пациентов с пороками сердца (4,3%) с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана. Менее распространенными причинами формирования ХСН являются перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [52], токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и др.), анемии (12,3%) [39]. К числу частых причин ХСН также относятся ХОБЛ (13%), хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий (12,8%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%) [19].

ХСН – это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (РААС, симпато-адреналовой системы, системы натрийуретических пептидов, кинин-калликреиновая системы), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями [41].

1.1.3. Эпидемиология СН

Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10% [1,2,45,46,50,53]. Доля пациентов с ХСН I–IV ФК увеличилась с 4,9% (1998 год) до 8,8% (2014 год) в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации.

Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2% до 4,1%. За 16 лет число пациентов с любым ФК ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18

млн. до 14,92 млн.), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 млн. до 6,0 млн. человек) [51]. Распространенность в репрезентативной выборке Российской Федерации ХСН I ФК составляет 23%, II ФК – 47%, III ФК – 25% и IV ФК – 5% (Госпитальный этап ЭПОХА- ХСН) [6]. Больные ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с $64,0 \pm 11,9$ лет (1998 год) до $69,9 \pm 12,2$ лет (2014 год). Более 65% больных ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет. Соотношение числа женщин, имеющих ХСН, к числу мужчин составляет, примерно, 3:1 [11,49,50,51].

1.1.4. Классификация СН

1.1.4.1. Классификация СН по ФВ ЛЖ

В основе традиционной классификации СН лежит фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Чем тяжелее систолическая дисфункция, тем ниже ФВ и, как правило, шире ЛЖ. Фракция выброса также является одним из ключевых показателей гемодинамики при СН и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз. У пациентов с СН сохранная ФВ ЛЖ составляет $\geq 50\%$ (СН-сФВ), средняя ФВ ЛЖ - 40-49% (СН-срФВ, так называемая «серая зона»), сниженная ФВ - $<40\%$ (СН-нФВ). Разделение пациентов с СН в соответствие со значениями ФВ обусловлено этиологией, демографией, сопутствующими заболеваниями и ответом на терапию [75].

1.1.4.2. Классификация СН по длительности течения

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [177] пациенты без каких-либо проявлений типичных признаков или симптомов СН и со сниженной ФВ ЛЖ относятся к группе бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ. Пациенты с длительным анамнезом СН относятся к группе с ХСН. Пролеченных пациентов с симптомами и признаками заболевания, которые остались в целом неизменными в течение месяца, называют «стабильными». Ухудшение хронического стабильного течения СН описывается как «декомпенсация». Впервые возникшая (de novo) СН может протекать остро, например, при остром инфаркте миокарда или в подостром (постепенном) варианте, например, у пациентов с дилатационной

кардиомиопатией, которые предъявляют жалобы неделями и месяцами до постановки диагноза. Хотя симптомы и признаки СН могут разрешиться, исходная кардиальная дисфункция остается, и пациенты попадают в группу риска рецидива “декомпенсации”.

Иногда пациенты могут иметь клинические проявления СН в результате нарушений, которые полностью разрешаются (например, острый вирусный миокардит, кардиомиопатия Такоцубо или тахикардиомиопатия). Другие пациенты, в частности с “идиопатической” дилатационной кардиомиопатией могут иметь значительное улучшение или полное восстановление систолической функции ЛЖ на фоне современной терапии (включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АРМ), ивабрадин и/или СРТ). Термин “застойная” СН используется редко и описывает острую сердечную недостаточность или ХСН с явлениями перегрузки объемом.

1.1.4.3.Классификация СН по выраженности симптомов

Традиционно для описания выраженности симптомов СН используют функциональные классы (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [83].

Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA):

I ФК - имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильной усталости, сердцебиения и одышки.

II ФК - заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку.

III ФК - заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку.

IV ФК - заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

Необходимо понимать, что между выраженностью симптомов и систолической функцией ЛЖ ассоциация слабая, хотя существует четкая связь между тяжестью симптомов и выживаемостью пациентов с СН. А у больных с минимально выраженными симптомами может иметь место относительно высокий абсолютный риск госпитализации и смерти [76,86,153]. Уменьшение выраженности симптомов, в идеале до их полного исчезновения, наряду со снижением заболеваемости и смертности и является основной целью лечения СН.

1.1.4.4. Отечественная классификация ХСН

Данная классификация ХСН, предложена ОССН и утверждена Российским съездом кардиологов в 2003 году и является объединением классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско–Василенко) и ФК (по NYHA), представлена ниже в таблице 1. Выставление в диагнозе не только стадии, но и ФК позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадия заболевания (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки).

Классификация хронической сердечной недостаточности ОССН (2003 г.)

<u>Стадии ХСН</u> (могут ухудшаться, несмотря на лечение)		<u>Функциональные классы ХСН</u> (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I ст.	<i>Начальная стадия</i> заболевания сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
IIА ст.	<i>Клинически выраженная стадия</i> заболевания сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
IIБ ст.	<i>Тяжелая стадия</i> заболевания сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

III ст.	<i>Конечная стадия</i> поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.
------------	---	----------	---

1.2 Лечение и профилактика ХСН

1.2.1. Цели лечения ХСН

Целями лечения пациентов с установленной СН являются: улучшение клинического статуса, функциональной способности и качества жизни, предотвращение госпитализации и снижение смертности. В настоящее время общепризнана важность предотвращения госпитализаций по поводу СН и для пациентов, и для системы здравоохранения [60,112,190].

Европейское общество кардиологов предложило трехбалльную шкалу для оценки степени доказанности каждого из предлагаемых методов лечения, которая представлена ниже в таблице 2.

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Кроме того, выделяются классы рекомендаций по каждому пункту лечения как показано в таблице 3.

Таблица 3

Классы рекомендаций

<i>Классы рекомендаций</i>	<i>Определение</i>	<i>Предлагаемая формулировка</i>
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Нейро-гормональные антагонисты (иАПФ, АРМ и ББ) как было показано, улучшают выживаемость пациентов с СН-нФВ и рекомендуются для лечения каждого пациента с СН-нФВ, при отсутствии противопоказаний или непереносимости. В проведенном испытании со строгими критериями включения/исключения, новое соединение (LCZ696), которое объединяет БРА (валсартан) и ингибитор неприлизина (сакубитрил), показало превосходство по сравнению с иАПФ (эналаприл) в снижении риска смерти и госпитализации по поводу СН [155]. Поэтому согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [177] целесообразно заменить иАПФ на сакубитрил/валсартан у амбулаторных пациентов, подходящих по критериям и с сохраняющейся, не смотря на проводимое оптимальное лечение, симптоматикой.

Ключевая доказательная база, обосновывающая вышеперечисленные рекомендации, представлена на рисунке 1.

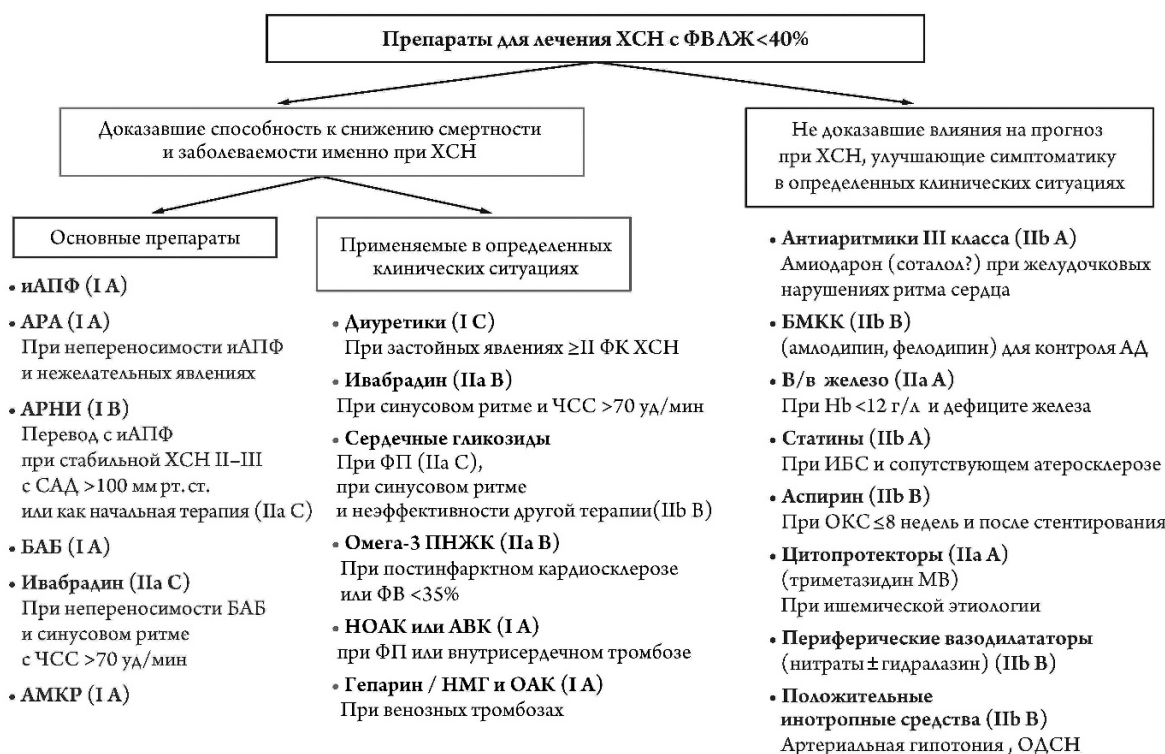


Рисунок 1. Основные категории лекарственных средств для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ соответственно степени доказанности [41]

1.2.2 Рекомендованное лечение пациентам с симптоматикой СН-нФВ

1.2.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении СН, показавшие снижение смертности и заболеваемости пациентов с СН-нФВ [27,55,108,170,188,199] и рекомендуются при отсутствии противопоказаний или непереносимости для всех пациентов с симптомами, и соответствуют I классу рекомендаций и уровню доказанности A.

По данным ретроспективных мета-анализов (уровень доказанности C), эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической этиологии ХСН у женщин [5,107], а также при одновременном применении НПВП (в меньшей степени – малыми дозами аспирина) [163]. По данным мета-анализа клинических исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS,

SMILE, TRACE, при наличии клинических признаков ХСН, ингибиторы АПФ достоверно снижают риск смерти и госпитализаций у женщин, однако этот эффект менее выражен, чем у мужчин [186]. Учитывая, что иАПФ используются в качестве монотерапии только у пациентов с ХСН I ФК, клиническая значимость этих данных ограничена.

Эффекты иАПФ могут снижаться при применении одновременно с НПВП за счет конкурентной блокады синтеза простациклина, стимулируемого кининовой системой [26,65]. Ретроспективный анализ ряда крупных плацебо-контролируемых исследований [58,162] и специально спланированных проспективных протоколов [26,29,119] подтвердил негативное взаимодействие аспирина и иАПФ при ХСН, при этом антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрел) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [129,189]. Этот сложный вопрос неоднократно подробно обсуждался на конференциях ОССН [21,28,29]. Однако, данные двух мета-анализов, не выявили существенного достоверного снижения эффектов иАПФ при одновременном применении аспирина в малых дозах (до 325 мг/сут) [120,197], поэтому такое сочетание препаратов возможно. Для аспирина не доказана эффективность применения при длительном лечении ХСН [62], а его назначение может привести к увеличению числа декомпенсаций в результате обострения заболевания [126,150].

В таблице 4 приведены данные, характеризующие иАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность.

**Ингибиторы АПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН
и/или успешно лечить больных ХСН**

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК Начальная ХСН	II ФК Клинически выраженная ХСН	III–IV ФК Тяжелая ХСН
Эналаприл	–	SOLVD prev [197]	SOLVD treat [120], V–HeFT II [62], RESOLVD [89]	CONSENSUS [90]
Каптоприл	SAVE [16], VALIANT [210], OPTIMAAL [79]	Munich MHF [92,151]	Captopril– Degoxin [84], ELITE–II [132]	–
Фозиноприл	FAMIS [63]	–	FEST [174], Fosinopril– Enalapril [70]	–
Периндоприл	PROGRESS [124], EUROPA [224]	–	–	–
Лизиноприл	GISSI–3 [171]	–	ATLAS [73] LISINOPRIL– CAPTOPRIL [226]	–

Максимальную степень доказанности при лечении ХСН на всех стадиях имеют только эналаприл и каптоприл (класс рекомендации I, степень доказанности A) и именно эти препараты следует назначать пациентам с ХСН. Лечебная эффективность и возможность применения для профилактики ХСН были доказаны для фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (класс рекомендаций I, степень доказанности B).

По данным единственного проспективного исследования, прием периндоприла достоверно уменьшал количество госпитализаций у пожилых пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ [77].

Способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как в присутствии, так и в отсутствие параллельного применения сердечных гликозидов [77,226] продемонстрирована в двух контролируемых протоколах.

Многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование показало преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности в предотвращении осложнений по сравнению с эналаприлом [149].

Полученные данные по лизиноприлу, в качестве препарата для профилактики и лечения ХСН менее убедительны, чем данные по каптоприлу и эналаприлу. В исследовании GISSI-III пациенты, перенесшие ОИМ, принимали лизиноприл в течение лишь 6 недель [114], а исследование ATLAS у больных ХСН не было плацебо-контролируемым и его задачей являлось сравнение эффективности разных доз иАПФ [149]. Однако лизиноприл не уступал каптоприлу по влиянию на толерантность к физическим нагрузкам и величину ФВ [113]. Учитывая, что лизиноприл выводится на 100% почками в неизменном виде и не метаболизируется в печени, его применение у пациентов с тяжелой ХСН с нарушением функции почек должно быть ограничено [117,184]. В таких случаях рациональнее применять фозиноприл и спираприл, имеющих два пути выведения из организма. По данным исследования ALLHAT лизиноприл достоверно уступает диуретикам в предотвращении развития ХСН [146].

Таким образом, в первую очередь для профилактики и лечения ХСН рекомендованы только пять препаратов группы иАПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл, хотя это не исключает возможности применения и других препаратов этой группы.

По данным клинических исследований SAVE [180], AIRE [91], TRACE [133], SMILE [59] и FAMIS [70], для профилактики ХСН у больных, перенесших ОИМ, могут применяться каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Эти препараты продемонстрировали способность снижать риск обострения ХСН и смертности у пациентов с ОКС.

В ходе исследования PRE-AMI периндоприл продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, тем самым предотвращая развитие ХСН [97].

Для профилактики развития ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, ИБС) целесообразно применять три препарата из группы иАПФ: периндоприл, рамиприл и трандолаприл (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Периндоприл максимально эффективен для профилактики ХСН при ИБС [101]. Для рамиприла была доказана способность предотвращать развитие декомпенсации у смешанной группы пациентов с ИБС, АГ, СД, периферическим атеросклерозом и перенесенным ОНМК, однако его эффект у каждой из этих подгрупп пациентов не дифференцирован [224]. В исследовании EUROPA периндоприл достоверно снижал риск развития ХСН на 39%, по сравнению с трандолаприлом – на 25% и рамиприлом – на 23% [30,72,224]. У пациентов с ОМНК в анамнезе (50% пациентов с АГ) применение периндоприла и его комбинации с индапамидом показало достоверное снижение риска развития ХСН на 26% [124].

Побочные эффекты, требующие прекращения приема иАПФ возникают достаточно редко. У 5–15% пациентов с ХСН возможно повышение уровня креатинина, в рамках основного механизма действия иАПФ – блокирующего влияния АП на уровень почечной фильтрации, что в свою очередь может привести к развитию функциональной почечной недостаточности, что особенно опасно у пациентов с исходной гипонатриемией [168,169]. У 2-3% пациентов, принимающих иАПФ, наблюдается сухой кашель, являющийся типичным побочным эффектом всех препаратов этой группы и связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла (степень доказанности B) [82]. При развитии упорного сухого кашля следует заменить иАПФ на АРА, у которых этот побочный эффект отсутствует.

При приеме иАПФ может развиваться симптомная гипотония, объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять начало терапии иАПФ. В небольшом количестве случаев 3–4% это может потребовать прекращения терапии препаратами этой группы. Есть данные, что в наименьшей степени гипотония первой дозы развивается на фоне применения периндоприла (класс ПА, степень доказанности B) [144,160]. При развитии гипотонии на фоне

лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при прекращении терапии, сделать все возможное для её скорейшего возобновления.

Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость препаратов, проявляющаяся в виде ангионевротического отека (не превышает 0,4%), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. При непереносимости иАПФ могут быть заменены на АРА, однако при повышении уровня креатинина и развитии почечной недостаточности, это может не принести желаемого результата.

Целесообразно начинать назначение иАПФ с маленьких доз, постепенно (не чаще одного раза в 2–3 дня, при системной гипотонии – не чаще одного раза в неделю) увеличивая дозу до оптимальной (средней терапевтической). Однако, при достижении максимальных доз иАПФ, дополнительное снижение количества обострений ХСН и отсутствие дополнительного снижения риска смерти сопровождается ростом числа осложнений: гипотонии, гиперкалиемии, повышения уровня креатинина. По данным исследования NETWORK, увеличение дозы иАПФ эналаприла в терапевтических пределах (5–20 мг/сут) не приводило к улучшению прогноза или снижению числа госпитализаций по поводу обострения ХСН [200]. В исследовании ATLAS проводилось сравнение эффективности малых (2,5–5 мг/сут) и очень высоких (32,5–35 мг/сут) доз лизиноприла. Так, 7–10-кратное повышение доз лизиноприла не улучшает выживаемость больных ХСН, хотя уменьшает число повторных госпитализаций, достоверно увеличивая риск побочных реакций, таких как гиперкалиемии, гипотония [149]. Титрование дозы иАПФ – процесс индивидуальный для каждого пациента исходя из эффективности и переносимости определенных доз препарата. У большинства пациентов, использование комбинации иАПФ с другими нейрогормональными ингибиторами, например, β -адреноблокаторами или антагонистами минералокортикоидных рецепторов, позволяет достигать желаемого эффекта с меньшим риском нежелательных явлений, по сравнению с применением только иАПФ в максимальных дозах. Также, важно понимать, что не правильно останавливаться на минимальных дозах иАПФ, при хорошей переносимости со

стороны пациента и отсутствию у него гипотонии, т.к. это приводит к увеличению числа обострений заболевания.

1.2.2.2. Антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА)

Важной особенностью АРА является хорошая переносимость препаратов при минимуме побочных эффектов (крайне редко вызывают кашель). В исследовании HEAAL (завершилось в 2009 году) было доказано, что применение лозартана в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и госпитализаций пациентов с ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут [134], следовательно, только оптимальные дозы блокаторов РААС способствуют улучшению прогноза пациентов с ХСН. Лозартан в дозе 100 мг/сут может применяться для профилактики декомпенсации сердечной деятельности (класс рекомендаций IIА, степень доказанности В), в том числе у пациентов с диабетом и нефропатией [71].

В трех исследованиях, вошедших в программу CHARМ (основная доказательная база) изучалась эффективность и безопасность применения АРА кандесартана у пациентов с ХСН со сниженной и сохранной ФВ ЛЖ [116,154,223]. При сравнении с плацебо у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ (<40%) и непереносимостью иАПФ в исследовании CHARМ alternative, кандесартан достоверно снижал риск смертности и госпитализации в связи с обострением ХСН на 23%, но показатель смертности достоверно не менялся [116]. Ретроспективный анализ программы CHARМ показал достоверное снижение смертности и госпитализаций у пациентов с ХСН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном [116].

Анализ эффективности другого АРА – валсартана у пациентов, не получавших иАПФ в связи с их непереносимостью [145], показал его способность, в сравнении с плацебо, снижать риск смертности на 33% и риск смертности и повторных госпитализаций у пациентов с декомпенсацией ХСН на 44%, превосходя по этим показателям кандесартан. Эти результаты были получены в ходе вторичного анализа. Крупное международное исследование VALIANT [210] подтвердило эффективность валсартана для профилактики ХСН

у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической ишемической болезни сердца (ИБС) вне зависимости от уровня АД, не уступая по этому показателю иАПФ каптоприлу. Таким образом, кандесартан, валсартан и лозартан могут применяться для лечения ХСН при непереносимости иАПФ [116,134,145].

Применение комбинации иАПФ/АРА следует применять только у пациентов с симптоматической СН-нФВ, которые находятся на терапии ББ и имеют непереносимость АРМ, использование такой комбинации должно находиться под строгим наблюдением [177].

1.2.2.3 Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ)

На сегодняшний день разработан новый терапевтический класс препаратов, улучшающих состояние сердечно-сосудистой системы, способных оказывать воздействие на РААС и систему нейтральных эндопептидаз (АРНИ). Первым препаратом этой группы стал Энтресто (Entresto), в состав которого входят фрагменты валсартана и сакубитрила (ингибитора неприлизина).

Действие комплекса валсартан + сакубитрил опосредовано новым механизмом, а именно одновременным подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (neutral endopeptidase, NEP) веществом LBQ657 (активный метаболит сакубитрила) и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT₁) валсартаном, являющимся антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II). Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сердечной недостаточностью обусловлены увеличением количества пептидов, расщепляемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды (НП), что опосредовано действием LBQ657, одновременно происходит подавление валсартаном негативных эффектов ангиотензина II. НП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилатциклазой, что приводит к повышению концентрации цГМФ, вызывающего симптомы вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение СКФ и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической

активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан, избирательно блокируя AT_1 -рецепторы, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на ССС и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующую перестройку ССС, усугубляющую нарушения ее функционирования [130,147].

Последние исследования показали долгосрочное влияние сакубитрила/валсартана по сравнению с иАПФ (эналаприл) на уровень заболеваемости и смертности среди амбулаторных пациентов, имеющих симптоматическую СН-нФВ ФВ $\leq 40\%$ (этот параметр был изменен на $\leq 35\%$ в течение исследования), повышенный уровень NP в плазме (BNP ≥ 150 пг/мл или NT-про BNP ≥ 600 пг/мл или, если они были госпитализированы по поводу СН в течение предшествующих 12 месяцев, BNP ≥ 100 пг/мл или NT-про-BNP ≥ 400 пг/мл), и расчетной СКФ (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, которые переносили раздельную терапию эналаприлом (10 мг 2 р/сут.) и сакубитрил/валсартаном (97/103 мг 2 р/сут.) во вводном периоде [109]. В этой популяции, сакубитрил/валсартан (97/103 мг 2 р/сут.) превосходил иАПФ (эналаприл 10 мг 2 р/сут.) в отношении госпитализаций в связи с нарастанием явлений СН, кардиоваскулярной смертности и общей смертности [109]. Таким образом, сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с СН-нФВ, которые соответствуют этим параметрам.

Несмотря на превосходство сакубитрила/валсартана над эналаприлом в исследовании PARADIGM-HF, вопросы безопасности применения данного препарата в клинической практике сохраняются. Симптоматическая гипотензия чаще наблюдалась в группе пациентов, принимающих сакубитрил/валсартан (у пациентов в возрасте от 75 лет, у 18% обследуемых из группы сакубитрил/валсартан против 12% обследуемых из группы эналаприл), хотя это не повлияло на сроки отмены препарата [109]. Риск ангионевротического отека в исследовании был сокращен за счет набора только тех пациентов, которые

благополучно переносили терапию эналаприлом 10 мг 2 р/сут. и сакубитрилом/валсартаном в течение вводного периода исследования на протяжении 5-9 недель (как результат, в 0,4% случаев отек Квинке развивался в группе сакубитрил/валсартан, против 0,2% случаев в группе эналаприл). Кроме того, количество пациентов афроамериканцев, у которых риск развития отека Квинке выше, в данном исследовании было относительно небольшим. Чтобы свести к минимуму риск развития отека Квинке по причине наслаивания эффектов иАПФ и неприлизина, иАПФ должны быть отменены минимум на 36 часов перед применением сакубитрил/валсартана. Одновременное назначение иАПФ (или БРА) и сакубитрил/валсартаном противопоказано. Есть дополнительные опасения по поводу их влияния на деградацию бета-амилоидного пептида в головном мозге, что может теоретически способствовать отложению амилоида [211,212,222]. Тем не менее, недавнее небольшое 14-тидневное исследование со здоровыми лицами показало повышение бета-амилоидного белка в растворимой форме, а не в агрегированной, что может указывать, в случае подтверждения этого факта при лечении пациентов с СН-нФВ в течение длительного времени, на то, что сакубитрил/валсартан способствует защите головного мозга [137]. Необходима оценка безопасности применения данного препарата в долгосрочной перспективе.

1.2.2.4. Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -АБ)

У пациентов с декомпенсацией ХСН симпатико-адреналовая система (САС) находится в состоянии хронической гиперактивации, и определяет плохой прогноз - приводит к высокой смертности [80]. Начиная со II ФК, параллельно увеличению тяжести ХСН, прогрессивно нарастает активность САС с преобладанием негативных дезадаптивных свойств катехоламинов [7,102]. В связи с этим, рациональным и эффективным становится применение β -АБ у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК.

Гиперактивация САС достоверно увеличивает как риск внезапной смерти, так и смерти в результате прогрессирования декомпенсации ХСН. Поэтому основной целью применения β -АБ у пациентов с ХСН является улучшение

прогноза и снижение смертности. Также β -АБ блокируют не только действие катехоламинов на β -адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и такие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН, как РААС, эндотелиновую систему и систему цитокинов, являясь комплексными нейрогормональными модуляторами, оптимально дополняющими эффекты иАПФ [7,9].

Особенно явно негативные последствия гиперактивации САС проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -рецепторов, поэтому применение именно β_1 -селективных (часто ошибочно используется термин кардиоселективных) β -АБ для лечения пациентов с ХСН вполне обосновано и эффективно. Наряду с улучшением прогноза для пациентов с ХСН, β -АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т. е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снижать число госпитализаций [98,156,167,181,198].

В настоящее время доказана некая двухфазность влияния β -АБ на центральную гемодинамику у пациентов с ХСН [52,105,148]. Действительно, в первые две недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и за счет снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН даже несколько нарастать, но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс увеличивается.

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, с участием свыше 20 тыс. пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$), в которых была доказана способность β -АБ уменьшать на 29% смертность у пациентов с декомпенсацией. Так, в исследовании MDC с β_1 -селективным β -АБ метопролола тартратом с участием 400 пациентов с ХСН на почве дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) снижения смертности показано не было [213]. В исследованиях CIBIS-II с β_1 -селективным β -АБ бисопрололом с участием более 2600 пациентов с ХСН III-IV ФК [148] и MERIT-HF с β_1 -

селективным β -АБ метопролола сукцинатом замедленного высвобождения с участием почти 4000 пациентов с ХСН II–IV ФК [156], было отмечено снижение риска смерти на 34%. Снижение риска смерти на 35% было зафиксировано у более чем 2200 пациентов с ХСН с исходной ФВ < 25% принявших участие в исследовании COPENICUS с неселективным β 1- и β 2-, а также α 1-блокатором карведилолом [78]. Мета-анализ четырех протоколов, проводившихся в США с карведилолом (USCP), включивший около 1000 пациентов с ХСН II–IV ФК, показал снижение риска смерти на 65% [165]. В Австралийско-Новозеландском исследовании по применению карведилола у более, чем 400 пациентов с ХСН II–III ФК отмечено снижение риска смерти на 28% [181]. По данным сравнительного исследования COMET, включавшим более 3000 пациентов с ХСН, по эффективности применения неселективного β - и α -блокатора карведилола и β 1-селективного короткодействующего β -АБ метопролола тартрата, для карведилола было показано достоверное снижение риска смерти на 17% [179]. Результаты приема высоко β 1-селективного β -АБ небиволола, обладающим дополнительным влиянием на синтез оксида азота в эндотелии сосудов, у 2100 пациентов с ХСН старше 70 лет, продемонстрировали достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций (первичная точка исследования) на 14% и незначительное снижение общей смертности на 12% ($p=0,21$) [98]. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного исследования НЕМЕЗИДА, организованного и проведенного под эгидой ОССН, было показано, что небиволол в адекватных дозах, не уступает метопрололу в контроле ЧСС, АД и повышению ФВ ЛЖ. А также уменьшает внутриаортальное сопротивление сердечному выбросу, что сопровождается разгрузкой левых отделов сердца (лучшее наполнение ЛЖ в диастолу и уменьшение размеров левого предсердия). В исследовании CIBIS–III на примере 1050 пациентов с ХСН II–III ФК было показано, что по эффективности и безопасности назначение β 1-селективного β -АБ бисопролола на 6 месяцев в начале лечения с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает назначению иАПФ эналаприла с последующим

переводом на комбинацию иАПФ плюс β -АБ [218]. Таким образом, четыре наиболее успешных протокола (CIBIS–II, MERIT–HF, COPERNICUS и SENIORS) и четыре различных (по влиянию на типы рецепторов и возможности вазодилатации) β -АБ показали практически одинаковое снижение риска смерти пациентов с ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН нецелесообразно (класс рекомендаций III, степень доказанности A).

В ситуациях с преобладанием у пациента выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение иАПФ и β -АБ затруднено, например при исходно низкой ФВ $<28\%$ (класс рекомендаций IIb, степень доказанности B), терапию следует начинать с β 1-селективного β -АБ бисопролола с последующим присоединением препарата из группы иАПФ. Конечной целью, в любом случае, является максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию иАПФ плюс β -АБ или β -АБ плюс иАПФ [10,218]. Мета-анализ исследований CIBIS–II, MERIT–HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS–III, SENIORS показали, что данные по снижению смертности β -АБ не имеют гендерных различий [110].

1.2.2.5. Ингибитор I_f -каналов

Ивабрадин замедляет ЧСС путем ингибирования I_f -каналов в синусовом узле, и поэтому его следует использовать только для пациентов с синусовым ритмом. Ивабрадин уменьшает комбинированную конечную точку смертности и госпитализации по поводу СН у пациентов с симптоматической СН-нФВ (II–IV ФК по NYHA) и ФВ $\leq 35\%$, с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд./мин, госпитализированных по поводу СН в течение предыдущих 12 месяцев и получавших лечение ББ в доказанной дозе (или максимально переносимой дозе), иАПФ (или БРА) и АРМ [192]. Европейское агентство по лекарственным препаратам (The European Medicines Agency (EMA)) утвердило использование ивабрадина в Европе у пациентов с СН-нФВ с ФВ $\leq 35\%$, с синусовым ритмом и ЧСС в покое ≥ 75 уд./мин, поскольку в данной группе пациентов ивабрадин повышал выживаемость [69], по данным ретроспективного анализа подгрупп, инициированным ЕМА.

1.2.2.6. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

С середины 60-х годов XX века спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН, в качестве калийсберегающего диуретика [7,128,152,203]. Препарат назначался пациентам с декомпенсированной ХСН, состоянием гипергидратации и при необходимости применения активных диуретиков, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. Спиронолактон применяют в высоких дозах одновременно с тиазидными и петлевыми диуретиками в период достижения компенсации, особенно у пациентов с ХСН III–IV ФК для достижения положительного диуреза. Но после достижения состояния компенсации ХСН, доза препарата должна быть снижена, и его прием продолжается в рамках дополнительного нейрогормонального модулятора [152,167].

Важно отметить, что ни иАПФ, ни АРА, ни β -АБ, ни сочетание иАПФ + β -АБ и даже тройная комбинация иАПФ+АРА+ β -АБ не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона [152,203]. Поэтому не рекомендуется лишь сочетание больших доз спиронолактона и высоких доз иАПФ при длительном лечении ХСН и требуется тщательный контроль уровня калия (на начальном этапе лечения один раз в месяц) и функции почек (СКФ и уровень креатинина) [128,191]. Первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (иАПФ + β -АБ + АМКР) для лечения пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК стало исследование RALES, в котором впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут (в среднем 27 мг) АМКР спиронолактона пациентам с ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и у 10% пациентов β -АБ, достоверно снижало риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации заболевания [13]. Несмотря на эффективность спиронолактона, применение данного препарата недостаточно безопасно, причем нарастание побочных эффектов (развитие гинекомастии (до 20%) или аменореи (до 10%), гиперкалиемии (до 20%) и ухудшением функции почек), происходит параллельно увеличению дозы.

В первом крупном исследовании EPHESUS применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ<40%) и в 90% симптомы ХСН, позволило снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти на 21% [175]. Положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти наблюдался уже к 30-му дню терапии [176], при этом наиболее выраженный эффект отмечен у пациентов с ФВ ЛЖ<30% и симптомами ХСН [173], а частота гипокалиемии уменьшилась на 4,7% [227]. В специальном исследовании EMPHASIS–HF с участием пациентов с подтвержденной ХСН II ФК со сниженной ФВ ЛЖ<35%, находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и β -АБ (86,7%), применение эплеренона в качестве третьего нейрогормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца продемонстрировало достоверное снижение риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН) на 37% и риска общей смертности на 24% [227]. Важно отметить, что при длительной терапии ХСН, эплеренон снижает риск повторных госпитализаций на 42% и в средней дозе 39,1 мг/сут не вызывает достоверного прироста гиперкалиемии, в том числе и опасной (>6 ммоль/л), и нарушения функции почек.

Опираясь на вышеизложенные факты, класс АМКР относится к основным средствам лечения декомпенсации наряду с иАПФ и β -АБ (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Учитывая более обширную доказательную базу для эплеренона, основным показанием для спиронолактона остается выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации кровообращения, когда препарат применяется в высоких дозах. Для пациентов с ХСН начиная со II ФК, а также перенесших ОИМ, и при дисфункции ЛЖ, целесообразно применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут. Важными свойствами АМКР является способность уменьшать выраженность фиброза миокарда [205,225], что сопровождается блокадой ремоделирования сердца (уменьшение объемов сердца и уровней мозгового натрий уретического пептида (МНУП) и ростом ФВ ЛЖ [135, 141,172], что в свою очередь, приводит к снижению на 42% риска развития фибрилляции предсердий [193]. По данным

последнего мета-анализа АМКР снижают риск смертности на 21% и госпитализации на 38% в связи с обострением декомпенсации у пациентов с более ранней ХСН I–II ФК, однако при этом в 1,78 раза увеличивается риск развития гиперкалиемии [66,123].

1.2.3. Препараты, применяемые в определённых клинических ситуациях.

1.2.3.1. Диуретики

Мета-анализ из базы Cochrane показал, что у пациентов с ХСН, принимающих петлевые и тиазидные диуретики, наблюдается уменьшение риска смерти и ухудшения СН по сравнению с плацебо, также по сравнению с группой контроля, мочегонные средства, видимо, улучшают приверженность к физическим нагрузкам [93,94]. Петлевые диуретики вызывают более интенсивный, но менее продолжительный диурез, чем тиазидные, хотя они могут действовать синергично и их комбинация может использоваться для лечения резистентных отёков. Однако, ввиду неблагоприятных эффектов, эти комбинации должны использоваться с осторожностью. За исключением торасемида, большинство диуретиков не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза пациентов, кроме того, их неправильное назначение (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может оказывать негативное влияние на качество жизни [7, 8,13,35]. Лечение мочегонными средствами начинается только наличии клинических или инструментальных признаках застоя (IIА стадия, II ФК по классификации ОССН) [27].

1.2.3.2. Ингибитор I_f-каналов (Ивабрадин) см. пункт 1.2.2.6.

1.2.3.3. Дигоксин и другие сердечные гликозиды

У сердечных гликозидов три основных механизма действия: положительный инотропный, отрицательный хронотропный (имеющий разную физиологическую основу при ФП и синусовом ритме) и нейромодуляторный [36,57,96,111]. Выраженное положительное инотропное действие этих препаратов проявляется при применении в высоких дозах, например, для дигоксина - до 0,375 мг/сут, однако при превышении этой дозы развивается интоксикация и оказывается негативное влияние на прогноз пациентов с ХСН [36,62,182].

Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут (для пациентов с массой тела более 85 кг до 0,375 мг/сут, а с массой тела менее 65 кг – до 0,125 мг/сут). Так он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие без развития нарушений сердечного ритма [120,197]. Дигоксин может быть назначен пациентам с синусовым ритмом, с симптоматической СН-сФВ для уменьшения риска госпитализации (как по поводу СН, так и по другим причинам) [85], однако, не тестировалось его влияние при одновременном применении с максимальной дозой ББ. В РКИ не изучались влияния дигоксина на пациентов с СН-нФВ и ФП, а недавние исследования показали потенциально более высокий риск развития событий (смерть или госпитализация по поводу СН) у пациентов с ФП, находящихся на терапии дигоксином [164,206]. Однако, данное заключение остается дискуссионным, поскольку по данным недавнего мета-анализа, основанном на результатах нерандомизированных контролируемых исследований, дигоксин не оказывает отрицательного влияния на смертность пациентов с ФП и сопутствующей СН, большинство из которых имели СН-нФВ [229].

Дигоксин может быть полезен для урежения ускоренного ритма желудочков у пациентов с симптомной СН и ФП, но он рекомендован только для лечения пациентов с СН-нФВ и ФП с ускоренной частотой сокращения желудочков (ЧСЖ), когда нет возможности использовать другие варианты терапии [67,103,159,206,209,216].

1.2.3.4. n-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Полиненасыщенные жирные кислоты (n-3 ПНЖК) в крупном РКИ продемонстрировали небольшой терапевтический эффект [194]. Состав и дозировка препаратов n-3ПНЖК различаются. Только препараты эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты в виде этиловых эфиров по меньшей мере в 85% случаев (в дозе 850 мг/г) продемонстрировали влияние на кумулятивную конечную точку: сердечно-сосудистую смертность и

госпитализацию. Препараты n-3ПНЖК в дозе менее 850 мг/г не оказывают влияния ни на пациентов с СН-нФВ, ни на пациентов, перенесших ИМ [143].

1.2.3.5. Непрямые оральные антикоагулянты (НОАГ) и антагонисты витамина К (АВК)

ОАКГ должны быть назначены больным ХСН II–IV ФК для снижения риска смерти и госпитализаций при ФП (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) или внутрисердечном тромбозе (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A) [140]. ОАКГ не должны применяться у всех больных ХСН I–IV ФК при синусовом ритме без признаков внутрисердечного тромба, так как не снижают риск тромбоэмболий при увеличении риска кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказанности B).

1.2.3.6 Гепарин/низкомолекулярные гепарины (НМГ) и оральные антикоагулянты (ОАГ)

Назначение гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) сроком минимум 7 дней должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при наличии венозного тромбоза, ТЭЛА или декомпенсации, требующей соблюдения постельного режима (≥ 3 дней), для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C) с последующим переводом на АВК (с контролем МНО) или ОАКГ (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [41].

1.2.4 Препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях.

1.2.4.1. Антиаритмики III класса

Антиаритмики (амиодарон, соталол) не влияют на прогноз больных с ХСН и могут применяться лишь для устранения симптомных желудочковых нарушений ритма сердца (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B) [41].

1.2.4.2. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)

Дигидропиридиновые БМКК (амлодипин и фелодипин) не влияют на прогноз больных с ХСН [81,166]. Эти препараты могут быть назначены на фоне основной терапии ХСН для дополнительного контроля АД, давления в лёгочной

артерии и клапанной регургитации (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В). Пациентам с СНпФВ и СНнФВ антагонисты кальция верапамил и дилтиазем противопоказаны (класс рекомендаций III, уровень доказанности С). Назначение верапамила и дилтиазема пациентам с СНсФВ для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости БАБ и при отсутствии выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости, и ФВ ЛЖ >50% (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности С) [115]. Пациентам с СНнФВ и СНпФВ антагонисты кальция верапамил и дилтиазем противопоказаны (класс рекомендаций III, уровень доказанности С).

1.2.4.3. Препараты железа

Внутривенное применение трёхвалентных препаратов железа должно быть рассмотрено у больных с ХСН и уровнем гемоглобина <120 г/л для уменьшения симптомов и улучшения толерантности к физическим нагрузкам (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А) [61,178].

1.2.4.4. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимаА редуктазы (статины)

Применение статинов не доказало влияния на прогноз больных с ХСН, но приводило к уменьшению числа госпитализаций при ишемической этиологии [183]. Первичное назначение статинов может быть рассмотрено у больных с ХСН ишемической этиологии (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности А). Первичное назначение статинов больным с ХСН неишемической этиологии не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказанности В) [131]. Назначенная ранее терапия статинами больным с ишемической этиологией ХСН должна быть продолжена (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В).

1.2.4.5. Антиагреганты (аспирин)

Назначение аспирина не влияет на прогноз больных с ХСН и в некоторых случаях ослабляет действие основных средств лечения [100,131,214]. Поэтому назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у пациентов, перенёсших ОКС не более 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного

внутрисосудистого воздействия (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

1.2.4.6. Цитопротекторы (триметазидин МВ)

Назначение триметазидина МВ должно быть рассмотрено у больных ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации для устранения симптомов, нормализации гемодинамики (и роста ФВ ЛЖ) и возможного снижения риска смерти и повторных госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А). Доказательств положительного влияния на симптомы и прогноз других цитопротекторов в настоящее время нет [41].

1.2.4.7. Периферические вазодилататоры

Убедительных данных о влиянии вазодилататоров (в том числе нитратов и их комбинации с гидралазином) нет, и их применение может быть рассмотрено лишь для устранения стенокардии при неэффективности других методов (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В) [41].

1.2.4.8. Положительные инотропные средства (Коэнзим Q-10)

Применение коэнзима Q-10 вдобавок к основным средствам лечения ХСН может приводить к росту ФВ ЛЖ и устранению симптомов [31,100] и даже, как показано в относительно небольшом по объёму рандомизированном клиническом исследовании, уменьшать смертность [12]. Поэтому применение коэнзима Q-10 может быть рассмотрено как дополнение к основной терапии ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и альдостерона в развитии и течении ХСН.

1.3.1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в развитии и течении ХСН и факторы, влияющие на секрецию альдостерона

В соответствии с представлениями нейрогуморальной концепции патогенеза развития хронической сердечной недостаточности, ключевая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Ренин-ангиотензинная система участвует в регуляции кровяного давления и электролитного обмена [32].

При этом основным гормоном является ангиотензин II – октапептид, образующийся из ангиотензиногена. Ангиотензиноген – α 2-глобулин, синтезируемый печенью и служащий субстратом для ренина – фермента, который продуцируется юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол. Локализация этих клеток делает их особенно чувствительными к изменениям кровяного давления. Большинство физиологических регуляторов ренина действуют через почечные барорецепторы. К стимулирующим физиологическим факторам, влияющим на высвобождение ренина относятся: пониженное кровяное давление, перемена положения тела от горизонтального к вертикальному, потеря соли организмом, β -адренергические агенты, простагландины; к ингибирующим – повышенное кровяное давление, перемена тела от вертикального положения к горизонтальному, солевая нагрузка, β -адренергические антагонисты, ингибиторы простагландинов, калий, вазопрессин, ангиотензин II. Юкстагломерулярные клетки чувствительны также к изменениям концентрации Na^+ и K^+ в жидкости, протекающей через почечные каналы; вследствие этого любая концентрация факторов, вызывающая снижение объема жидкости (обезвоживание, снижение кровяного давления, потеря жидкости или крови) либо снижение концентрации NaCl , стимулирует высвобождение ренина. На высвобождение ренина оказывает влияние центральная нервная система, а также изменения положения тела. Соответствующие сигналы передаются по симпатическим нервам к юкстагломерулярным клеткам, действуя по механизму, не зависящему от барорецепторов и солевого эффекта, а опосредованному β -адренергическим рецептором. Ренин, воздействуя на свой субстрат – ангиотензиноген, превращает его в декапептид ангиотензин I. Глюкокортикоиды и эстрогены активируют синтез ангиотензиногена в печени. Вызываемая этими гормонами гипертензия может быть частично обусловлена повышением уровня ангиотензиногена в плазме крови. Ангиотензин II увеличивает кровяное давление, вызывая сужение артериол, и является самым сильнодействующим из известных вазоактивных агентов. Он также тормозит высвобождение ренина

юктагломерулярными клетками и оказывает сильное стимулирующее действие на выработку альдостерона.

Небольшие аденомы клубочкового слоя служат причиной первичного альдостеронизма (синдром Конна), к классическим проявлениям которого относятся гипертензия, гипернатриемия и алкалоз. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не выявляется избытка глюкокортикоидных гормонов в крови и снижены уровни ренина и ангиотензина II.

При стенозе почечных артерий, сопровождающимся снижением перфузионного давления, может возникнуть гиперплазия и гиперфункция юктагломерулярных клеток, что ведет к повышению выработки ренина и ангиотензина II. В конечном итоге при этом развивается вторичный гиперальдостеронизм, при котором наблюдается повышение уровня ренина и ангиотензина II.

Также секреция альдостерона зависит от изменений уровня калия в плазме: увеличение калия всего лишь на 0,1 м-экв/л стимулирует секрецию, а снижение на ту же величину тормозит синтез и секрецию гормона. Эффект K^+ не зависит от уровней Na^+ и ангиотензина II в плазме крови. Длительная гиперкалиемия приводит к гипертрофии клубочковой зоны и гиперчувствительности её клеток к ионам калия. Недостаточность Na^+ усиливает продукцию альдостерона, а нагрузка ионами натрия снижает её, однако эти эффекты большей частью опосредованы системой ренин-ангиотензин. Возможно и прямое воздействие Na^+ на синтез альдостерона, но этот эффект слабый, кратковременный и требует высоких концентраций Na^+ .

Имеются многочисленные данные о контроле секреции альдостерона АКТГ, и суточный ритм секреции альдостерона (максимум высвобождения его в утренние часы) совпадает с ритмом секреции АКТГ.

Уровень альдостерона в плазме изменяется при трансфузии простагландинов: так простагландины E1 и E2 стимулируют высвобождение альдостерона, а F1 α и F2 α – тормозят; в целом это типично для опосредованных простагландинами реакций. Ингибитор биосинтеза простагландинов индометацин

тормозит как базальное, так и стимулированное ангиотензином II, высвобождение альдостерона.

Вышеперечисленные эффекты реализуются при связывании альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но, по последним данным, такие рецепторы также обнаружены в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге [74,157,219]. Альдостерон способен активировать симпатический отдел вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению свободнорадикального окисления. В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. Есть данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом повышенном уровне альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования (как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках – и другие – расположенные во внутренних органах) [185]. Доклинические исследования показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с ХСН и после перенесенного инфаркта миокарда. Повышение уровня альдостерона при ХСН до 30 нг/дл и более происходит не только вследствие активации РААС и роста его продукции, но и из-за нарушения его деградации. Нарушение обменных процессов в печени при ХСН само по себе может служить причиной значительного увеличения периода биологической жизни альдостерона (от 25 до 50% в сравнении с нормой), и, как следствие, 3-4 кратного роста его концентрации в плазме периферической крови.

1.3.2. Определение уровня альдостерона у пациентов с ХСН

В настоящее время определение альдостерона в биологических жидкостях проводится методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS) [204,208]. Масс-спектрометрия – сравнительно новый инструментальный метод. Определение альдостерона проводится в режиме положительной ионизации электрораспылением. Выделение из плазмы

проводится методами твердофазной экстракции [122,195,196,207], жидкостной экстракции [125,204,208], дериватизации [221]. С помощью метода LC-MS/MS в одной биопrobe можно определять концентрацию альдостерона и его метаболита (d7-aldosterone) [122], этот метод (LC-MS/MS) обеспечивает надежные результаты определения концентрации альдостерона в биологических жидкостях. Процесс секреция ренина, который является одним из факторов, стимулирующих выработку альдостерона, существенно зависит от почечной гемодинамики, при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное содержание альдостерона увеличивается в 2–3 раза. В норме содержание альдостерона в крови составляет в положении лежа 7,5–150 пг/мл, в положении стоя – 35–300 пг/мл. Значение нормы альдостерона в крови меняется в зависимости от метода исследования [161]. Концентрация гормонов в крови подвергается значительным колебаниям в течение суток. Во избежание этих колебаний берут анализ периферической крови утром натощак, в условиях физиологического покоя.

Кроме того, многие лекарственные препараты прямо или опосредованно могут изменить продукцию альдостерона, поэтому их прием должен быть прекращен перед проведением исследования (примерно 4–5 периодов полувыведения из организма). Если это невозможно, желательно использовать препараты с минимальным вероятным действием на ренин и альдостерон (адренергические антагонисты центрального действия и периферические вазодилататоры) [202].

1.4 Исследование активности изофермента CYP3A4 цитохрома P450 у пациентов с ХСН со сниженной интенсивностью процессов метаболизма в печени.

Нарушения метаболических процессов в печени при хронической сердечной недостаточности, не всегда находят отражение в рутинных лабораторных показателях. О. Токола и соавт. [202] при изучении биоптатов печени пациентов с СН обнаружили 30% снижение уровня печеночных ферментов, участвующих в окислительном метаболизме лекарств по сравнению с контролем. Ещё в 70-х гг. в своих работах академик Кукес В.Г. доказал, что повышение концентрации

альдостерона связано не с повышением его секреции, а снижением интенсивности процессов метаболизма. Регуляция уровня альдостерона осуществляется с помощью цитохрома P450 3A4. В 2002 году Кашаевой О.В. было подтверждено, что повышение концентрации альдостерона в плазме крови объяснялось не повышением его секреции, а снижением интенсивности процессов метаболизма в печени, по динамике MEGX [17]. Суть теста заключается в определении концентрации в плазме крови моноэтилглицинксилидида (MEGX), который, является метаболитом лидокаина, образующимся под действием CYP3A4 после внутривенного введения лидокаина. Были разработаны референтные (нормальные) значения концентрации MEGX в плазме крови, при которых активность CYP3A4 расценивают как нормальную [40]. Низкие значения концентрации MEGX соответствуют низкой активности CYP3A4, а высокие — высокой. Но, спустя 10 лет использования этого метода исследования активности CYP3A4 обнаруживаются ее явные недостатки. Необходимость внутривенного введения лидокаина сопряжена с высоким риском развития аллергических реакций и аритмогенных эффектов. Необходимость как минимум, двукратного забора крови из вены не является простой технически выполнимой процедурой и не повышает комплаентность пациентов. Тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения. Само вещество - моноэтилглицинксилидид (MEGX) может образовываться из лидокаина под влиянием не только CYP3A4, но и CYP1A2, а значит, полученные значения отражают суммарную активность двух изоферментов цитохрома P450, а не только CYP3A4. В связи с вышесказанным в нашей работе используется более перспективный метод оценки активности CYP3A4 по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, которые образуются только под действием CYP3A4, что исключает необходимость введения какого-либо лекарственного средства, а значит, делает метод максимально безопасным для больного. Таким методом является оценка активности CYP3A4 по отношению концентрации 6β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6β-гидрокортизол/кортизол) в утренней порции мочи, так как 6β-гидрокортизол образуется из кортизола

исключительно под действием СУР3А4 [88]. Мочу необходимо собрать в пластмассовые пробирки, допускается ее замораживание. Преимуществом теста является также возможность сбора материала (мочи) в домашних условиях. Концентрации 6 β -гидрокортизола и кортизола в моче определяются методом хроматомасспектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе, что является главным недостатком теста, поскольку делает его дорогим [106]. Низкие значения отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол соответствуют низкой активности СУР3А4, а высокие - высокой.

Так как 90% альдостерона метаболизируется в печени с участием системы цитохрома Р450 3А4, а у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности этот эффект первого прохождения нарушен, можно предположить, что гиперальдостеронемия связана в первую очередь с нарушением метаболической функции печени при застойных изменениях в ней. Инактивация альдостерона в основном происходит в печени. У больных с сердечной недостаточностью из-за нарушения кровотока и обменных процессов в печени удлиняется период полувыведения альдостерона с 30-35 мин до 70 мин и выше, а его концентрация в крови увеличивается в 2-3 раза, по сравнению с нормальным уровнем.

Важно отметить, что при ХСН образуется застой в печени и желудочно-кишечном тракте. Снижение перфузии кишечника, печени и почек, в свою очередь, оказывает существенное влияние на фармакокинетику лекарственных средств в организме и снижает их эффективность. ХСН оказывает большое и разнообразное влияние на абсорбцию, биодоступность, распределение и элиминацию лекарств. По данным Sherlock S., (1985) клиренс лекарственных средств с высоким метаболизмом первого прохождения, в первую очередь, зависит от печеночного кровотока [187]. Такие лекарственные средства характеризуются низкой биодоступностью при приеме внутрь, при этом их адсорбция может составлять до 100%. Большая часть лекарственных веществ абсорбируется из верхнего отдела тощей кишки. При ХСН наблюдается тканевая гипоперфузия, при которой часто снижается моторика ЖКТ и, следовательно, увеличивается время транзита содержимого, что по данным Johnston D. и соавт.

приводит к замедлению абсорбции и к более низким пиковым концентрациям лекарств в плазме [127]. Также по данным Berkowitz D. нарушение всасывания лекарств при застойной сердечной недостаточности происходит из-за развивающегося отека кишечной стенки, при котором снижается транспортная функция эпителия на [68]. Так, наиболее важными факторами, ведущими к снижению абсорбции лекарств в ЖКТ у пациентов с СН, является отек слизистой, сниженный эпителиальный кровоток и спланхническая вазоконстрикция.

Выраженное снижение портального и мезентериального кровотока вносит вклад в гепатоспланхнический застой, который препятствует пассивной диффузии из кишечной ткани в кровь, что в свою очередь приводит к повышению разделительного кишечного коэффициента ткань/кровь у пациентов с выраженной ХСН. При увеличении этого коэффициента и снижении спланхнической перфузии происходит замедление движения лекарства из просвета кишечника в системный кровоток, что приводит к снижению фракции абсорбции дозы. Также у пациентов с ХСН наблюдается снижение кровотока в кишечных ворсинках [121,228].

1.5 Роль изофермента CYP3A4 цитохрома P450 в метаболизме лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН

1.5.1 Система цитохрома P450. Подсемейство 3A4 CYP450.

На сегодняшний день достоверно известно, что генетические особенности пациента могут в значительной степени влиять на эффективность и безопасность применяемых лекарственных средств, а их выявление может способствовать персонализации фармакотерапии. В то же время, активность системы биотрансформации является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику лекарственных средств [20].

Система цитохрома P-450 относится к семейству гемопротеинов, находящихся в липофильных мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов и участвующих в процессе биотрансформации экзогенных и эндогенных соединений. Гепатоциты являются местом наибольшего скопления цитохрома P-450, но также, его можно обнаружить и в других органах: кишечнике, почках, лёгких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте,

миокарде. Способность метаболизировать практически все известные химические соединения является уникальным свойством цитохрома Р-450. Различные лекарственные препараты, вещества растительного происхождения, токсические компоненты окружающей среды и многие другие ксенобиотики являются экзогенными субстратами цитохрома Р-450. В процессе биотрансформации увеличивается гидрофильность исходных соединений, что способствует их обезвреживанию и выведению из организма. В настоящее время изучено 70 различных семейств цитохрома Р-450, которые, в свою очередь, подразделяются на 127 различных подсемейств.

Более подробно мы остановимся на подсемействе 3А4 СYP450. Подсемейство цитохрома Р450 СYP3А (нифедипин-оксидаза, глюкокортикоид-индуцибельный цитохром) включает 4 изофермента: 3А3, 3А4, 3А5 и 3А7. Цитохромы подсемейства 3А составляют 30% всех цитохромов печени и 70% всех цитохромов стенки ЖКТ, максимальная концентрация которых определяется на верхушках ворсинок [139]. При этом в печени преимущественно локализован цитохром 3А4, в стенке желудка и кишечника – цитохромы 3А3 и 3А5; кроме того цитохром 3А5 является основным изоферментом почек. Цитохром 3А7 определяется в печени плода и в течение первой недели жизни ребенка, у взрослого человека определяется лишь ничтожная активность этого изофермента. Из изоферментов подсемейства А3 наиболее важную роль в метаболизме лекарственных препаратов играет изофермент 3А4, составляющий 30-40%, а по данным некоторых авторов – до 70% всех цитохромов печени и тонкого кишечника взрослого человека, причем в печени – около 20-25% [34,118,138,142,158,217]. Цитохром 3А4 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 57 кДа. Ген цитохрома 3А4 находится в 7-ой хромосоме (локус 7q22.1). Цитохром 3А4 выявляется в основном в печени и энтероцитах, не выявляется в фетальной печени. Активность этого изофермента низкая при рождении, к первому месяцу жизни у ребенка определяется около 30-40% активности, а к 6-12-месячному возрасту достигает уровня активности взрослого человека. Изофермент 3А4

метаболизировать около 70% всех известных лекарственных препаратов [136]. Также изофермент 3A4 катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола [230]. Маркерными субстратами для определения активности цитохрома 3A4, как уже указывалось выше, являются дапсон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон, кортизол.

1.5.2. Факторы, влияющие на активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450

Активность CYP3A4 подвержена влиянию многих факторов. Так у женщин она выше, чем у мужчин, что обусловлено различиями в гормональном статусе. У детей наблюдается низкая активность CYP3A4. У пожилых людей активность CYP3A4 снижается на 40% от активности у людей среднего возраста, что во многом связано со снижением массы функционирующей печеночной ткани. Пищевые продукты могут угнетать активность CYP3A4, играя роль ингибиторов (соки и плоды грейпфрута, лайма, помело; некоторые специи, такие как имбирь, черный перец и куркума) или повышать ее, выступая в роли индукторов (некоторые сорта меда). Совместно применяемые ЛС могут также быть ингибиторами и индукторами CYP3A4 [99].

Существуют также генетические факторы, влияющие на активность фермента: у носителей аллельного варианта CYP3A4*4 и полиморфного маркера A290G возможно генетически детерминированное снижение активности CYP3A4 [48]. Употребление алкоголя в больших дозах приводит к неспецифическому ингибированию изоферментов цитохрома P450, включая CYP3A4, а в малых и средних — к их индукции. Активность CYP3A4 также снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, например, при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности [87]. Развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является обратимым процессом. Проблема медикаментозной коррекции этого

универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных [23,43]. Именно поэтому, очень важно максимально раннее обеспечение коррекции энергетического обмена и восстановления гомеостаза на уровне клеточных и субклеточных мембран для предотвращения и торможения развития негативных процессов, возникающих при критических состояниях организма [24,37]. По мнению Лукьяновой и соавт. [22], антиоксиданты - группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии – являются перспективными лекарственными препаратами, применяемыми в неотложной медицине. По данным клинических и экспериментальных исследований у большинства препаратов метаболического действия наличие антиоксидантных свойств усиливает антигипоксический эффект [22].

В функциональной системе организма человека, для обеспечения оптимального уровня кислорода в крови, наряду с гемоглобином, большую роль играет 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), регулирующий диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в зависимости от парциального давления кислорода в легких. В норме у здоровых лиц активность 2,3-ДФГ снижена, повышение его концентрации происходит при гипоксии и нарушениях метаболизма. Уменьшение парциального давления кислорода в крови приводит к повышению уровня лактата в крови, активированию гликолиза, понижению pH среды, что способствует ускорению синтеза в эритроцитах 2,3-ДФГ и АТФ с повышением их концентрации. 2,3-ДФГ посредством присоединения к молекуле гемоглобина облегчает отдачу последним кислорода и увеличивается скорость его деоксигенации, что в свою очередь приводит к усилению отдачи кислорода кровью в капиллярах, повышению его парциального давления, уменьшения симптомов гипоксии, т.е. происходит процесс естественной компенсации гипоксии в организме [47]. В связи с этим большое значение имеет применение лекарственных средств, активирующих синтез 2,3-ДФГ, и как следствие - повышающих напряжение кислорода в крови [4,42]. Академик Кукес В.Г. и

соавторы впервые установили, что курсовое введение этилметилгидроксипиридина малата способствует восстановлению синтеза 2,3-ДФГ и нормализации парциального напряжения кислорода в крови пациентов со II-IV ФК ХСН уже через 5 дней после начала внутривенного введения в дозе 100 мг/сутки. По результатам этого исследования был получен патент № 2526185 «Способ повышения напряжения кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью».

Изменение активности CYP3A4 может иметь клинические последствия, если лекарственное средство (ЛС), метаболизирующееся под действием CYP3A4, применяется в средних терапевтических дозах. Лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, подразделяют на две подгруппы – препараты с высоким и низким печеночным клиренсом. Для первой подгруппы характерна высокая степень экстракции из крови, что обусловлено значительной емкостью метаболизирующих их ферментных систем. Так среди лекарственных веществ 1-ой подгруппы существуют такие, которые, поступая по системе воротной вены в печень, подвергаются активному метаболизму на 50-80% до поступления в системный кровоток (эффект первого прохождения – «first-pass effect»). К препаратам «первого прохождения» относятся: верапамил, лидокаин, альдостерон, метопролол, метоклопрамид, окспренолон, пропранолол и др. У препаратов этой подгруппы при абсорбции, приближающейся к 100%, низкая степень биодоступности при приеме внутрь, что требует применения более высоких доз по сравнению с внутривенным введением. Однако, когда препарат, подвергающийся пресистемному метаболизму, имеет активный метаболит (или метаболиты), не уступающий в эффективности ЛС, в увеличении дозы нет необходимости (верапамил, пропранолол). Эффект пресистемной элиминации так же важен для превращения пролекарства в активное вещество в тех случаях, когда активное вещество химически неустойчиво или плохо всасывается из ЖКТ. Поскольку лекарственные средства 1-ой подгруппы быстро и легко метаболизируются в печени, печеночный клиренс их определяется величиной и скоростью печеночного кровотока. Емкость ферментных систем для 2-ой

подгруппы ЛС невелика, и, в результате, их печеночный клиренс зависит только от активности ферментов и степени связывания препаратов с белками крови. Кроме того, емкость ферментных систем не является постоянной и может, например, увеличиваться при нарастании дозы лекарственного средства [18,25,96]. В случае применения ЛС, которое под влиянием СYP3A4 метаболизируется до неактивных метаболитов, изменение активности СYP3A4 приводит к определенным клиническим последствиям. При низкой активности СYP3A4 замедляется биотрансформация ЛС, его концентрация повышается и может выйти за пределы терапевтического диапазона, достигнув значений выше «максимальной безопасной», вследствие чего возможно развитие НЛР; в этом случае необходимо применять ЛС в минимальной дозе или выбрать другое ЛС, не метаболизирующееся СYP3A4. При высокой активности СYP3A4 ускоряется биотрансформация ЛС, его концентрация снижается и может выйти за пределы терапевтического диапазона, достигнув значений ниже «минимальной эффективной», что может привести к низкой эффективности ЛС или вообще к ее отсутствию; в этом случае необходимо применять ЛС в максимальной дозе или выбрать другое ЛС, не метаболизирующееся СYP3A4. Если же, применяется ЛС, являющееся пролекарством и превращающееся под влиянием СYP3A4 в активный метаболит, то его при низкой активности замедляется образование активного метаболита, его концентрация снижается, что может привести к низкой эффективности ЛС или вообще к ее отсутствию, и тогда необходимо применять ЛС в максимальной дозе или выбрать другое ЛС, не метаболизирующееся СYP3A4. А при высокой активности СYP3A4, напротив, ускоряется образование активного метаболита, повышается его концентрация, что может привести к развитию НЛР; в этом случае необходимо применять ЛС в минимальной дозе или выбрать другое ЛС, не метаболизирующееся СYP3A4. При этом оценка активности СYP3A4 может способствовать персонализированному выбору как самого ЛС, так и режима его дозирования, что повысит эффективность и безопасность фармакотерапии [14].

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование: 1) пациенты с гипертонической болезнью I-III ФК ХСН в возрасте от 45 до 75 лет обоего пола со стабильным течением заболевания не менее 3 месяцев; 2) скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; 3) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: 1) инфаркт миокарда и/или ОНМК в анамнезе; 2) нестабильная стенокардия; 3) наличие врожденных пороков сердца; 4) наличие легочного сердца; 5) А-V блокада 2-3 степени; 6) некорректируемые электролитные нарушения (калий $> 5,5$ или $< 3,5$ ммоль/л); 7) наличие сдавливающего перикардита; 8) наличие клинически значимых заболеваний печени (включая повышение значений АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхних границ нормы); 8) выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин); 9) наличие хронической почечной недостаточности; 10) наличие тяжелой неврологической патологии; 11) наличие рестриктивной гипертрофической кардиомиопатии; 12) психическое заболевание или недееспособность; 13) беременность или период лактации; 14) отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству.

Диагноз хронической сердечной недостаточности выставлялся в соответствии с рекомендацией Европейского общества кардиологов (Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker S Detal. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016).

В исследование было включено 90 пациентов: 56 мужчин и 34 женщины (62,2% и 37,8% соответственно) в возрасте от 46 до 75 лет, средний возраст составил $61,5 \pm 8,3$ года. Из них 30 пациентов с ХСН I ФК (1-я группа), 30 пациентов с ХСН II ФК (2-я группа) и 30 пациентов с ХСН III ФК (3-я группа).

Пациенты распределялись согласно функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности в соответствии с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), количеством баллов по Шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю.) и 6-минутному тесту ходьбы (6МТХ).

В **первую группу** вошли 30 пациентов I ФК, 20 мужчин (66,7%) и 10 женщин (33,3%) с гипертонической болезнью. У 7 человек (23,3%) отмечалась I стадия заболевания, у 23 человек (76,7%) – II стадия. У 15 человек (50%) наблюдалась 1-ая степень заболевания, у 14 человек (46,7%) – 2-я степень, у 1 человека (3,3%) – 3-я степень. У 7 человек (23,3%) отмечалась низкая степень риска заболевания, у 13 человек (43,3%) – средняя, у 10 человек (33,3%) – высокая. Длительность заболевания у 5 человек (16,7%) составила менее 3 лет, у 23 человек (76,7%) – 3-5 лет, у 2 человек (6,7%) – 5-7 лет (данные представлены в таблице 5).

Во **вторую группу** вошли 30 пациентов II ФК, 17 мужчин (56,7%) и 13 женщин (43,3%) с гипертонической болезнью. У 1 человек (3,3%) отмечалась I стадия заболевания, у 24 человек (80%) – II стадия, у 5 человек (16,7%) – III стадия. У 13 человек (43,3%) наблюдалась 1-ая степень заболевания, у 15 человек (50%) – 2-я степень, у 2 человек (6,7%) – 3-я степень. У 4 человек (13,3%) отмечалась средняя степень риска заболевания, у 26 человек (86,7%) – высокая. Длительность заболевания у 4 человек (13,3%) составила менее 3 лет, у 13 человек (43,3%) – 3-5 лет, у 9 человек (30%) – 5-7 лет, у 4 человек (13,3%) – более 7 лет (данные представлены в таблице 5).

В **третью группу** вошли 30 пациентов III ФК, 19 мужчин (63,3%) и 11 женщин (36,67%) с гипертонической болезнью. У 2-х человек (6,7%) отмечалась I стадия заболевания, у 18 человек (60%) – II стадия, у 10 человек (33,3%) – III стадия. У 10 человек (33,3%) наблюдалась 1-ая степень заболевания, у 12 человек (40%) – 2-я степень, у 8 человек (26,7%) – 3-я степень. У 27 человек (90%) отмечалась высокая степень риска заболевания, у 3 человека (10%) – очень высокая. Длительность заболевания у 5 человек (16,7%) составила от 3 до 5 лет, у 10

человек (33,3%) – от 5 до 7 лет, у 13 человек (43,3%) – более 7 лет (данные представлены в таблице 5).

Таблица 5

Характеристика пациентов по основному заболеванию

Характеристика пациентов	Классы ХСН (количество человек, %)		
	I ФК (n=30)	II ФК (n=30)	III ФК (n=30)
Артериальная гипертензия (степень)			
1-ая степень	15 (50%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)
2-ая степень	14 (46,7%)	15 (50%)	12 (40%)
3-я степень	1 (3,3%)	2 (6,7%)	8 (26,7%)
Артериальная гипертензия (стадии)			
I стадия	7 (23,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
II стадия	23 (76,7%)	24 (80%)	18 (60%)
III стадия	0 (0%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)
Артериальная гипертензия (степень риска)			
Низкий риск	7 (23,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Средний риск	13 (43,3%)	4 (13,3%)	0 (0%)
Высокий риск	10 (33,3%)	26 (86,7%)	27 (90%)
Очень высокий риск	0 (0%)	0 (0%)	3 (10%)
Длительность артериальной гипертензии (количество лет)			
менее 3 лет	5 (16,7%)	4 (13,3%)	0 (0%)
3-5 лет	23 (76,7%)	13 (43,3%)	5 (16,7%)
5-7 лет	2 (6,7%)	9 (30%)	10 (33,3%)
более 7 лет	0 (0%)	4 (13,3%)	13 (43,3%)

Средний возраст пациентов в первой группе составил $56,6 \pm 8,3$ лет. 27 человек (90%) отрицали курение, а 3 человека (10%) подтвердили. У 11 человек (36,7%) ИМТ находился в пределах 18,5-24,99, у 13 человек (43,3%) составил ≥ 25 , у 6 человек (20%) - ≥ 30 (данные представлены в таблице 6). ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайонова $SV1+RV5-6 > 35$ мм) наблюдались у всех пациентов группы (100%). У 7 человек (23,3%) по данным ЭХО-КГ наблюдалась промежуточная (от 40% до 49%) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), у 23 человека (76,7%) - сохраненная (50% и более) ФВ ЛЖ. 3 пациента (10%) в группе страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации, 1 человек (3,3%) гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации (данные представлены в таблице 6).

Средний возраст пациентов **во второй группе** составил $63,6 \pm 7,5$ лет. 22 человека (73,3%) отрицали курение, а 8 человек (26,7%) подтвердили. У 9 человек (30%) ИМТ находился в пределах 18,5-24,99, у 13 человек (43,3%) составил ≥ 25 , у 8 человек (26,7%) - ≥ 30 (данные представлены в таблице 6). ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайонова $SV1+RV5-6 > 35$ мм) наблюдались у всех пациентов группы (100%). У 14 человек (46,7%) по данным ЭХО-КГ наблюдалась промежуточная (от 40% до 49%) ФВ ЛЖ, у 16 человек (53,3%) - сохраненная (50% и более) ФВ ЛЖ (данные представлены в таблице 6).

Средний возраст пациентов в **третьей группе** составил $64,9 \pm 7,9$ лет. 20 человек (66,7%) отрицали курение, а 10 человек (33,3%) подтвердили. У 8 человек (26,7%) ИМТ находился в пределах 18,5-24,99, у 15 человек (50%) составил ≥ 25 , у 7 человек (23,3%) - ≥ 30 (данные представлены в таблице 6). ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайонова $SV1+RV5-6 > 35$ мм) наблюдались у всех пациентов группы (100%). У 2-х человек (6,67%) по данным ЭХО-КГ наблюдалась низкая (менее 40%) ФВ ЛЖ, у 15 человек (50%) - промежуточная (от 40% до 49%) ФВ ЛЖ, у 13 человек (43,3%) - сохраненная (50% и более) ФВ ЛЖ (данные представлены в таблице 6).

Характеристика пациентов по полу, возрасту, наличию вредных привычек и функциональным признакам ХСН

Характеристика пациентов	Классы ХСН (количество человек, %)		
	I ФК (n=30)	II ФК (n=30)	III ФК (n=30)
Пол			
мужской	20 (66,7%)	17 (56,7%)	19 (63,3%)
женский	10 (33,3%)	13 (43,3%)	11 (36,7%)
Возраст			
45-55 лет	12 (40%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)
56-65 лет	15 (50%)	15 (50%)	10 (33,3%)
66-75 лет	3 (10%)	10 (33,3%)	16 (53,3%)
Курение			
отрицают	27 (90%)	22 (73,3)	20 (66,7%)
подтверждают	3 (10%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)
ИМТ			
18,5-24,99	11 (36,7%)	9 (30%)	8 (26,7%)
≥25	13 (43,3%)	13 (43,3%)	15 (50%)
≥30	6 (20%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайонова $SV1+RV5-6 > 35$ мм)			
есть	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
нет	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ФВ (по ЭХО-КГ)			
низкая (менее 40%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,7%)
промежуточная (от 40% до 49%)	7 (23,3%)	14 (46,7%)	15 (50%)
сохраненная (50% и более)	23 (76,7%)	16 (53,3%)	13 (43,3%)

По данным общего анализа крови у пациентов первой группы гемоглобин (Hb) в среднем составил $137,7 \pm 6,32$ г/л, эритроциты - $4,08 \pm 0,44 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты - $260,5 \pm 74,45 \times 10^9$ /л, лейкоциты - $6,94 \pm 1,58 \times 10^9$ /л, СОЭ - $7,23 \pm 3,06$ мм/ч. По данным биохимического анализа крови у пациентов в этой группе калий (K) составил $3,95 \pm 0,43$ ммоль/л, натрий (Na) - $138,9 \pm 2,14$ ммоль/л, креатинин - $86,3 \pm 16,29$ мкмоль/л, альбумин - $38,23 \pm 2,42$ г/л, АЛТ - $31,77 \pm 8,79$ Ед/л, АСТ - $20,92 \pm 3,25$ Ед/л, КФК - $67,23 \pm 15,82$ Ед/л, глюкоза - $3,97 \pm 1,53$ ммоль/л (данные представлены в таблице 7).

По данным общего анализа крови у пациентов **во второй** группе гемоглобин (Hb) в среднем составил $129,1 \pm 6,29$ г/л, эритроциты - $4,07 \pm 0,57 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты - $316,7 \pm 68,84 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты - $7,06 \pm 2,64 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - $6,08 \pm 2,48$ мм/ч. По данным биохимического анализа крови у пациентов в этой группе калий (K) составил $4,17 \pm 0,55$ ммоль/л, натрий (Na) - $140,6 \pm 4,75$ ммоль/л, креатинин - $102 \pm 20,95$ мкмоль/л, альбумин - $37,1 \pm 3,3$ г/л, АЛТ - $36,7 \pm 3,3$ Ед/л, АСТ - $31,9 \pm 7,67$ Ед/л, КФК - $75,28 \pm 29,58$ Ед/л, глюкоза - $3,74 \pm 1,6$ ммоль/л (данные представлены в таблице 7).

По данным общего анализа крови у пациентов в **третьей группе** гемоглобин (Hb) в среднем составил $119,1 \pm 17,88$ г/л, эритроциты - $3,98 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты - $355,2 \pm 111,58 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты - $8,21 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - $7,37 \pm 2,81$ мм/ч. По данным биохимического анализа крови у пациентов в этой группе калий (K) составил $4,43 \pm 0,48$ ммоль/л, натрий (Na) - $141,5 \pm 4,75$ ммоль/л, креатинин - $107 \pm 19,71$ мкмоль/л, альбумин - $35,38 \pm 4,76$ г/л, АЛТ - $38,83 \pm 5,5$ Ед/л, АСТ - $38,42 \pm 6,6$ Ед/л, КФК - $81,37 \pm 27,94$ Ед/л, глюкоза - $3,94 \pm 1,6$ ммоль/л (данные представлены в таблице 7).

Таблица 7

Лабораторные показатели пациентов

Лабораторные исследования	Классы ХСН		
	I ФК	II ФК	III ФК
<i>Общий анализ крови</i>			
Гемоглобин (Hb), г/л	$137,7 \pm 6,32$	$129,1 \pm 6,29$	$119,1 \pm 17,88$
Эритроциты (RBC), $10^{12}/\text{л}$	$4,08 \pm 0,44$	$4,07 \pm 0,57$	$3,98 \pm 0,6$
Тромбоциты (PLT), $10^9/\text{л}$	$260,5 \pm 74,45$	$316,7 \pm 68,84$	$355,2 \pm 111,58$
Лейкоциты (WBC), $10^9/\text{л}$	$6,94 \pm 1,58$	$7,06 \pm 2,64$	$8,21 \pm 3,32$
СОЭ, мм/ч	$7,23 \pm 3,06$	$6,08 \pm 2,48$	$7,37 \pm 2,81$

<i>Биохимический анализ крови</i>			
Калий (К), ммоль/л	3,95±0,43	4,17±0,55	4,43±0,48
Натрий (Na), ммоль/л	138,9±2,14	140,6±4,75	141,5±4,75
Креатинин, мкмоль/л	86,3±16,29	102±20,95	107±19,71
Альбумин, г/л	38,23±2,42	37,1±3,3	35,38±4,76
АЛТ, Ед/л	31,77±8,79	36,7±3,3	38,83±5,5
АСТ, Ед/л	20,92±3,25	31,9±7,67	38,42±6,6
КФК, Ед/л	67,23±15,82	75,28±29,58	81,37±27,94
Глюкоза, ммоль/л	3,97±1,53	3,74±1,6	3,94±1,6

В первой группе 3 человека (10%) страдали сахарным диабетом 2 типа, у 5 человек (16,7%) ранее был диагностирован хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, у 1 человека (3,3%) – хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) средней тяжести в стадии ремиссии, у 1 человека (3,3%) – желче-каменная болезнь (ЖКБ): хронический калькулёзный холецистит вне обострения, у 3-х человек (10%) хронический простатит вне обострения, у 2-х человек (6,7%) – хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей (0-2 по СЕАР), у 2-х человек (6,7%) - мочекаменная болезнь (МКБ) вне обострения (данные представлены в таблице 8). В этой группе пациентов концентрация BNP колебалась от 71,0 до 100,3 нг/мл, и в среднем в первой подгруппе составила $85,3 \pm 7,8$ нг/мл, во второй подгруппе – $84,28 \pm 7,5$ нг/мл. Среднее количество баллов по шкале ШОКС для пациентов 1-й группы составило $2,33 \pm 0,7$. Согласно шестиминутному тесту с ходьбой, расстояние, пройденное пациентами I ФК, составило от 430 до 545 м, в среднем $491,1 \pm 30$ м.

7 пациентов (23,3%) во второй группе страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации. У 2-х человек (6,7%) ранее был диагностирован хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, у 2-х человек (6,7%) – хронический панкреатит вне обострения, у 1 человека (3,3%) – ХОБЛ средней тяжести в стадии ремиссии, у 1 человека (3,3%) – ЖКБ: хронический калькулёзный холецистит вне обострения, у 4-х человек (13,3%) хронический

простатит вне обострения, у 5 человек (16,7%) – хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей (0-2 по СЕАР), у 2-х человек (6,7%) - мочекаменная болезнь (МКБ) вне обострения (данные представлены в таблице 8). В этой группе пациентов концентрация BNP колебалась от 125,1 до 227,5 нг/мл и в среднем составила в первой подгруппе $180,3 \pm 12,4$ нг/мл, во второй подгруппе – $178,8 \pm 12,4$ нг/мл. Среднее количество баллов по шкале ШОКС для пациентов 2-ой группы составило $4,83 \pm 0,7$. Согласно шестиминутному тесту с ходьбой, расстояние, пройденное пациентами II ФК, составило от 300 до 425 м, в среднем $379,5 \pm 26,5$ м.

10 пациентов (33,3%) в третьей группе страдали сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации, 2 человека (6,7%) гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации. У 7 человек (23,3%) ранее был диагностирован хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, у 2-х человек (6,7%) – хронический панкреатит вне обострения, у 2-х человек (6,7%) – ХОБЛ средней тяжести в стадии ремиссии, у 3-х человек (10%) – ЖКБ: хронический калькулёзный холецистит вне обострения, у 2-х человек (6,7%) хронический простатит вне обострения, у 6 человек (20%) – хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей (0-2 по СЕАР), у 3-х человек (10%) - мочекаменная болезнь (МКБ) вне обострения (данные представлены в таблице 8). В этой группе пациентов концентрация BNP колебалась от 319,5 до 443,7 нг/мл, и в среднем составила в первой группе $391,3 \pm 19,5$ нг/мл, во второй подгруппе – $373,5 \pm 19,6$ нг/мл. Среднее количество баллов по шкале ШОКС для пациентов 3-й группы составило $7,83 \pm 0,65$. Согласно шестиминутному тесту с ходьбой, расстояние, пройденное пациентами III ФК, составило от 150 до 300 м, в среднем $255,2 \pm 37,8$ м.

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Характеристика пациентов	Классы ХСН (количество человек, %)		
	I ФК (n=30)	II ФК (n=30)	III ФК (n=30)
Сахарный диабет 2 типа (компенсация)	3 (10%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)
Гипотиреоз (медикаментозная компенсация)	1 (3,3%)	0 (0%)	2 (6,7%)
Хронический гастродуоденит (ремиссия)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	7 (23,3%)
Хронический панкреатит (вне обострения)	0 (0%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
ХОБЛ средней тяжести (ремиссия)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
ЖКБ: хронический калькулёзный холецистит (вне обострения)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)
Хронический простатит (вне обострения)	3 (10%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)
ХВН нижних конечностей (0-2 по СЕАР)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Мочекаменная болезнь (вне обострения)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)

В течение 3-х и более месяцев, все пациенты (100%) в первой группе получали ингибиторы АПФ, из них 15 человек (50%) получали эналаприл в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $6,33 \pm 2,3$ мг/сутки; 11 человек (36,7%) получали лизиноприл в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $6,36 \pm 2,3$ мг/сутки; 4 человека (13,3%) получали периндоприл в дозе 2-4 мг/сутки, средняя суточная доза составила $3 \pm 1,2$ мг/сутки. Бета-адреноблокаторы в этой группе получали 7 человек (23,3%): 1 человек (3,3%) получал атенолол в

дозе 25 мг/сутки, средняя суточная доза составила 25 мг/сутки, 5 человек (16,7%) получали бисопролол в дозе 5 мг/сутки, средняя суточная доза составила 5 мг/сутки, 1 человек (3,3%) получал метопролол в дозе 50 мг/сутки, средняя суточная доза составила 50 мг/сутки. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, симвастатин в дозе 20-40 мг/сутки получали 13 человек (43,3%), средняя доза составила $25,4 \pm 7,7$ мг/сутки. Антиагрегантное средство, ацетилсалициловую кислоту в этой группе в дозе 50-100 мг/сутки принимали 7 человек (46,7%), средняя доза составила $78,6 \pm 26,7$ мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 9.

В течение 3-х и более месяцев, все пациенты (100%) во **второй группе** получали ингибиторы АПФ, из них 14 человек (46,7%) получали эналаприл в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $7,14 \pm 2,6$ мг/сутки; 10 человек (33,3%) получали лизиноприл в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $7,5 \pm 2,6$ мг/сутки; 6 человек (20%) получали периндоприл в дозе 4-6 мг/сутки, средняя суточная доза составила $4,6 \pm 1$ мг/сутки. В течение 3-х и более месяцев, все пациенты (100%) в этой группе получали бета-адреноблокаторы, из них 7 человек (23,3%) получали атенолол в дозе 25-50 мг/сутки, средняя суточная доза составила $35,7 \pm 13,4$ мг/сутки, 15 человек (50%) получали бисопролол в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $7,3 \pm 2,6$ мг/сутки, 8 человек (26,7%) получали метопролол в дозе 50-100 мг/сутки, средняя суточная доза составила $62,5 \pm 23,1$ мг/сутки. Антагонисты рецепторов альдостерона, спиронолактон в этой группе получали 3 человека (10%) в дозе 50-100 мг/сутки, средняя доза составила $66,7 \pm 28,9$ мг/сутки. Диуретики в этой группе получали 4 человека (13,3%), из них фуросемид получали 2 человека (6,7%) в дозе 20 мг/сутки, средняя доза составила 20 мг/сутки; торасемид получал 1 человек (3,3%) в дозе 2,5 мг/сутки, средняя доза составила 2,5 мг/сутки; гидрохлортиазид получал 1 человек (3,3%) в дозе 25 мг/сутки, средняя доза составила 25 мг/сутки. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, симвастатин в дозе 20-40 мг/сутки получали 17 человек (56,7%), средняя доза составила $25,3 \pm 7,2$ мг/сутки. Антиагрегантное средство, ацетилсалициловую кислоту в этой группе в дозе 50-100 мг/сутки

принимали 11 человек (36,7%), средняя доза составила $83,3 \pm 24,6$ мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 9.

В течение 3-х и более месяцев, все пациенты (100%) в третьей группе получали ингибиторы АПФ, из них 16 человек (53,3%) получали эналаприл в дозе 5-15 мг/сутки, средняя суточная доза составила $9,68 \pm 3,4$ мг/сутки; 9 человек (30%) получали лизиноприл в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $8,3 \pm 2,5$ мг/сутки; 5 человек (16,7%) получали периндоприл в дозе 4-6 мг/сутки, средняя суточная доза составила $4,7 \pm 1,2$ мг/сутки. В течение 3-х и более месяцев, все пациенты (100%) в этой группе получали бета-адреноблокаторы, из них 10 человек (33,3%) получали атенолол в дозе 50-100 мг/сутки, средняя суточная доза составила $70 \pm 25,8$ мг/сутки, 14 человек (46,7%) получали бисопролол в дозе 5-10 мг/сутки, средняя суточная доза составила $8,2 \pm 2,5$ мг/сутки, 6 человек (20%) получали метопролол в дозе 50-100 мг/сутки, средняя суточная доза составила $75 \pm 27,4$ мг/сутки. Антагонисты рецепторов альдостерона, спиронолактон в этой группе получали 4 человека (13,3%) в дозе 50-100 мг/сутки, средняя доза составила $87,5 \pm 25$ мг/сутки. Диуретики в этой группе получали 7 человек (23,3%), из них фуросемид получали 3 человека (10%) в дозе 20 мг/сутки, средняя доза составила 20 мг/сутки; торасемид получал 1 человек (3,3%) в дозе 5 мг/сутки, средняя доза составила 5 мг/сутки; гидрохлортиазид получали 3 человека (10%) в дозе 25-50 мг/сутки, средняя доза составила $41,7 \pm 14,4$ мг/сутки. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, симвастатин в дозе 20-40 мг/сутки получали 23 человека (76,7%), средняя доза составила $29,1 \pm 9$ мг/сутки. Антиагрегантное средство, ацетилсалициловую кислоту в этой группе в дозе 50-100 мг/сутки принимали 12 человек (40%), средняя доза составила $84,6 \pm 24$ мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 9.

Терапия, проводимая по поводу основного заболевания

Группа лекарственных препаратов/лекарственные препараты	Классы ХСН		
	I ФК (n=30)	II ФК (n=30)	III ФК (n=30)
Ингибиторы АПФ	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Эналаприл			
Количество пациентов, принимавших препарат	15 (50%)	14 (46,7%)	16 (53,3%)
Диапазон доз препарата	5-10 мг/сутки	5-10 мг/сутки	5-15 мг/сутки
Средняя доза	6,33±2,3 мг/сутки	7,14±2,6 мг/сутки	9,68±3,4 мг/сутки
Лизиноприл (Диротон)			
Количество пациентов, принимавших препарат	11 (36,7%)	10 (33,3%)	9 (30%)
Диапазон доз препарата	5-10 мг/сутки	5-10 мг/сутки	5-10 мг/сутки
Средняя доза	6,36±2,3 мг/сутки	7,5±2,6 мг/сутки	8,3 ±2,5 мг/сутки
Периндоприл (Престариум)			
Количество пациентов, принимавших препарат	4 (13,3%)	6 (20%)	5 (16,7%)
Диапазон доз препарата	2-4 мг/сутки	4-6 мг/сутки	4-6 мг/сутки
Средняя доза	3±1,2 мг/сутки	4,6±1 мг/сутки	4,7±1,2 мг/сутки
Бета-адреноблокаторы	6 (20%)	30 (100%)	30 (100%)
Атенолол			
Количество пациентов, принимавших препарат	1 (3,3%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)
Диапазон доз препарата	25 мг/сутки	25-50 мг/сутки	50-100 мг/сутки
Средняя доза	25 мг/сутки	35,7±13,4 мг/сутки	70±25,8 мг/сутки
Бисопролол (Конкор)			
Количество пациентов, принимавших препарат	5 (16,7%)	15 (50%)	14 (46,7%)
Диапазон доз препарата	5 мг/сутки	5-10 мг/сутки	5-10 мг/сутки
Средняя доза	5 мг/сутки	7,3±2,6 мг/сутки	8,2±2,5 мг/сутки
Метопролол (Эгилок)			
Количество пациентов, принимавших препарат	1 (3,3%)	8 (26,7%)	6 (20%)
Диапазон доз препарата	50 мг/сутки	50-100 мг/сутки	50-100 мг/сутки
Средняя доза	50 мг/сутки	62,5±23,1 мг/сутки	75±27,4 мг/сутки
Антагонисты рецепторов альдостерона	0 (0%)	6 (20%)	8 (26,7%)

<i>Спиронолактон</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	0 человек (0%)	3 человека (10%)	4 человека (13,3%)
Диапазон доз препарата	-	50-100 мг/сутки	50-100 мг/сутки
Средняя доза	-	66,7±28,9 мг/сутки	87,5±25 мг/сутки
<i>Диуретики</i>	0 (0%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)
<i>Фуросемид (Лазикс)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	0 человек (0%)	2 человека (6,7%)	3 человека (10%)
Диапазон доз препарата	-	20 мг/сутки	20 мг/сутки
Средняя доза	-	20 мг/сутки	20 мг/сутки
<i>Торасемид (Диувер)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	0 человек (0%)	1 человек (3,3%)	1 человек (3,3%)
Диапазон доз препарата	-	2,5 мг/сутки	5 мг/сутки
Средняя доза	-	2,5 мг/сутки	5 мг/сутки
<i>Гидрохлортиазид (Гипотиазид)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	0 человек (0%)	1 человек (3,3%)	3 человека (10%)
Диапазон доз препарата	-	25 мг/сутки	25-50 мг/сутки
Средняя доза	-	25 мг/сутки	41,7±14,4 мг/сутки
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>	13 (43,3%)	17 (56,7%)	23 (76,7%)
<i>Симвастатин</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	13 (43,3%)	17 (56,7%)	23 (76,7%)
Диапазон доз препарата	20-40 мг/сутки	20-40 мг/сутки	20-40 мг/сутки
Средняя доза	25,4±7,7 мг/сутки	25,3±7,2 мг/сутки	29,1±9 мг/сутки
<i>Антиагрегантные средства</i>	7 (46,7%)	11 (36,7%)	12 (40%)
<i>Ацетилсалициловая кислота (ТромбоАСС)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	7 (46,7%)	11 (36,7%)	12 (40%)
Диапазон доз препарата	50-100 мг/сутки	50-100 мг/сутки	50-100 мг/сутки
Средняя доза	78,6±26,7 мг/сутки	83,3±24,6 мг/сутки	84,6±24 мг/сутки

Гипогликемические препараты в первой группе принимали 3 человека (16,7%), из них 1 человек (3,3%) принимал комбинацию метформина в дозе 1500 мг/сутки, средняя доза составила 1500 мг/сутки с глимепиридом в дозе 2 мг/сутки, средняя доза составила 2 мг/сутки; 1 человек (3,3%) принимал комбинацию

метформина в дозе 1500 мг/сутки, средняя доза составила 1500 мг/сутки с вилдаглиптином в дозе 100 мг/сутки, средняя доза составила 100 мг/сутки; 1 человек (3,3%) принимал вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки, средняя доза составила 100 мг/сутки. Гормон щитовидной железы, левотироксин натрия в этой группе принимал 1 человек (3,3%) в дозе 100 мкг/сутки, средняя доза составила 100 мкг/сутки.

Ангиопротектор и корректор микроциркуляции, диосмин в этой группе принимали 2 человека (6,7%) в дозе 600 мг/сутки, средняя доза составила 600 мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 11.

Гипогликемические препараты во **второй группе** принимали 7 человек (23,3%), из них 3 человека (10%) принимали комбинацию метформина в дозе 1000 мг/сутки, средняя доза составила 1000 мг/сутки с глимепиридом в дозе 2-4 мг/сутки, средняя доза составила $3,3 \pm 0,6$ мг/сутки; 4 человек (13,3%) принимали комбинацию метформина в дозе 1000 мг/сутки, средняя доза составила 1000 мг/сутки с вилдаглиптином в дозе 100 мг/сутки, средняя доза составила 100 мг/сутки. Ангиопротектор и корректор микроциркуляции, диосмин в этой группе принимали 5 человек (16,7%) в дозе 600 мг/сутки, средняя доза составила 600 мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 11.

Гипогликемические препараты в **третьей группе** принимали 10 человек (33,3%), из них 7 человек (23,3%) принимали комбинацию метформина в дозе 1000 мг/сутки, средняя доза составила 1000 мг/сутки с глимепиридом в дозе 3-4 мг/сутки, средняя доза составила $3,6 \pm 0,5$ мг/сутки, 3 человека (10%) принимали комбинацию метформина в дозе 1000 мг/сутки, средняя доза составила 1000 мг/сутки с вилдаглиптином в дозе 100 мг/сутки, средняя доза составила 100 мг/сутки. Гормон щитовидной железы, левотироксин натрия в этой группе принимали 2 человека (3,3%) в дозе 75 мкг/сутки, средняя доза составила 75 мкг/сутки. Ангиопротектор и корректор микроциркуляции, диосмин в этой группе принимали 6 человек (20%) в дозе 600 мг/сутки, средняя доза составила 600

мг/сутки. Данные по применяемым препаратам и их средним дозам представлены в таблице 10.

Таблица 10

Терапия, проводимая по поводу сопутствующих заболеваний

<i>Гипогликемические препараты</i>	3 (10%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)
<i>Метформин</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	2 (6,7%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)
Диапазон доз препарата	1500 мг/сутки	1000 мг/сутки	1000 мг/сутки
Средняя доза	1500 мг/сутки	1000 мг/сутки	1000 мг/сутки
<i>Глимепирид (Амарил)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	1 (3,3%)	3 (10%)	7 (23,3%)
Диапазон доз препарата	2 мг/сутки	2-4 мг/сутки	3-4 мг/сутки
Средняя доза	2 мг/сутки	3,3±0,6 мг/сутки	3,6±0,5 мг/сутки
<i>Вилдаглиптин (Галвус)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	2 (6,7%)	4 (13,3%)	3 (10%)
Диапазон доз препарата	100 мг/сутки	100 мг/сутки	100 мг/сутки
Средняя доза	100 мг/сутки	100 мг/сутки	100 мг/сутки
<i>Гормоны щитовидной железы</i>			
<i>Левотироксин натрия</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	1 (3,3%)	0 (0%)	2 (6,7%)
Диапазон доз препарата	100 мкг/сутки	-	75 мкг/сутки
Средняя доза	100 мкг/сутки	-	75 мкг/сутки
<i>Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции</i>			
<i>Диосмин (Флебодиа600)</i>			
Количество пациентов, принимавших препарат	2 (6,7%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Диапазон доз препарата	600 мг/сутки	600 мг/сутки	600 мг/сутки
Средняя доза	600 мг/сутки	600 мг/сутки	600 мг/сутки

Методом случайной выборки пациенты каждой из трёх групп были разделены на две подгруппы по 15 человек в каждой. Пациенты первой подгруппы всё время получали стандартную для каждой группы терапию, а пациенты второй подгруппы дополнительно к стандартной терапии получали антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней. Выбор антиоксиданта обусловлен ранее полученными данными о

способности этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) активировать CYP3A4 у пациентов с различными функциональными классами ХСН. Академиком Кукесом В.Г. с сотрудниками (2014 г.) был получен патент № 2554775 «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью».

Помимо общепринятых методов исследования, проводимых в клинике: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, функциональные пробы печени, эхокардиография (ЭХО-КГ), УЗИ органов брюшной полости, мы исследовали у всех пациентов в трёх группах (обе подгруппы):

1. значения мозгового натрийуретического пептида;
2. концентрацию альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS);
3. уровень парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}) и насыщение кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2) на анализаторе газов крови StatProfileNOxUltra (США);
4. уровень 2,3-ДФГ в крови ферментным методом с использованием реагентов фирмы «Rosh», кат. № 10 148 334 001 (Германия), содержание рассчитывали в г/л;
5. активность CYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в утренней порции мочи;

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали вышеперечисленные показатели.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Методика исследования концентрации альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS)

Так как альдостерон является потенциальным маркерным субстратом активности ферментов системы P450, в частности изофермента CYP3A4, мы исследовали концентрацию альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Для проведения этой пробы мы производили забор 5 мл крови в сухие гепаринизированные пробирки из периферической вены утром в положении сидя (пациенты находились в этом положении не менее 2-х часов), строго натощак (между последним приемом пищи проходило не менее 8 часов). За день до сдачи крови пациенты ограничивали прием жирной пищи. Посредством центрифугирования отделяли плазму от клеток. Пробирку с плазмой замораживали.

Алгоритм подготовки проб: разморозить образцы плазмы при комнатной температуре; добавить к 5 мл плазмы 5 мл ацетонитрила; в течение 10 минут встряхивать на вортексе; центрифугировать в течение 10 минут при 13200 об/мин; органический слой фильтровать через фильтр-насадку на шприц с диаметром пор 0,45 мкм в микропробирки; полученные микропробирки с фильтратом поместить в автосемплер хроматографа

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu UFLC с tandemным масс-спектрометром Shimadzu LCMS-8040. Состав подвижной фазы: ацетонитрил/0,1% раствор муравьиной кислоты в воде в соотношении – 75% и ацетонитрил 25%. В хроматограф вводилось 15 мкл аликвоты при скорости потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин. Обращенно-фазовая колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм (150x4,6 мм), температура колонки 30°C. Время хроматографирования составило 0,5 мин в условиях MS-детектирования в позитивной полярности в режиме MRM. Основной ион - 359,2 m/z, энергия соударения - 24 В.

2.2.2. Исследование уровня парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}), насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2)

Уровень парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}) и насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2) мы исследовали на анализаторе газов крови StatProfile[®]NOxUltra (США).

Для проведения этой пробы мы производили забор 5мл крови в сухие гепаринизированные (концентрацией гепарина в пределах 20-25 МЕ/мл) пробирки из пальца утром натощак. Образец крови тщательно перемешивали. В течение 15 минут с момента забора крови пробирку помещали в газовый анализатор.

2.2.3. Исследование уровня 2,3-ДФГ в крови

В функциональной системе организма человека, для обеспечения оптимального уровня кислорода в крови, наряду с гемоглобином, большую роль играет 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), регулирующий диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в зависимости от парциального давления кислорода в легких. В норме у здоровых лиц активность 2,3-ДФГ снижена, повышение его концентрации происходит при гипоксии и нарушениях метаболизма. Уменьшение парциального давления кислорода в крови приводит к повышению уровня лактата в крови, активированию гликолиза, понижению рН среды, что способствует ускорению синтеза в эритроцитах 2,3-ДФГ и АТФ с повышением их концентрации. У пациентов с тяжелым течением хронической сердечной недостаточности такой механизм естественной компенсации нарушен, выработка 2,3-дифосфоглицерата происходит медленно и в недостаточных количествах. Определение уровня 2,3-ДФГ в цельной крови производилось ферментным методом с использованием набора реагентов фирмы «Rosh», кат. №10148334001, Германия. Содержание 2,3-ДФГ рассчитывали в г/л цельной крови. Исследование выполняла к.б.н. Горошко О.А.

Алгоритм подготовки проб:

1. Забор крови происходит утром натощак из периферической вены пациента в предварительно обработанную гепарином пробирку, охлаждаемую льдом. Немедленно выполняется депротеинизация.
2. Пипеткой в центрифужную пробирку объёмом 10 мл отмеряем 5 мл перхлорной кислоты, приблизительно 0,6 М (охлаждаемой льдом)
3. Добавляем 1 мл крови и перемешать. Необходимо промыть пипетку перед повторным наполнением и опорожнением.
4. Центрифугируем смесь в пробирке на режиме: 5000 оборотов/минуту в течение 10 минут.
5. Берем 4 мл чистого, бесцветного супернатанта (надосадочной жидкости) и нейтрализуем с помощью 0,5 мл 2,5 М раствора карбоната калия.
6. 60 минут держим в ванне со льдом.
7. Отделяем осадок перхлората при помощи фильтрации или центрифугирования в холоде.
8. Для пробы используем 0.1 мл супернатанта (надосадочной жидкости).

Ферментный метод основан на двух принципах: первый - 2,3-ДФГ - используется как кофактор для реакции с фосфоглицератмутазой (энзиматическое отщепление фосфора в присутствии фермента фосфоглицератмутазы), второй используется как субстрат в реакции стимуляции фосфогликолевой кислоты бифосфоглицератфосфатазы, в котором измеряется степень исчезновения фосфоенолпирувата. Реакция расщепления 2,3-ДФГ происходит под действием фосфоглюкомутазы (ФГМ), которая активируется гликолат-2-фосфатом, для получения фосфоглицерата (ФГ) и фосфат-иона (Р). При этом в смеси может присутствовать и 2-фосфоглицерат и 3-фосфоглицерат. Поэтому в первую очередь проводят реакции 1-5 для удаления этих субстратов, присутствующих в химической смеси. А затем реакцию расщепления 1,2-дифосфоглицерата. Оптическую плотность измеряют на спектрофотометре при 340 нм и по разности оптической плотности определяют количество содержащегося 2,3-ДФГ. Единичная ошибка определения 5%

2.2.4. Методика проведения пробы для оценки активности СУР3А4 по соотношению 6β-гидрокортизол/кортизол (6-Б-ГК/кортизол) в моче

Активность СУР3А4 мы оценивали по соотношению 6β-гидрокортизол/кортизол в моче (6-Б-ГК/кортизол). 6-Б-ГК/кортизол образуется из кортизола исключительно под действием СУР3А4. При высоком соотношении 6-Б-ГК/кортизол наблюдается высокая активность СУР3А4, при низком соотношении, соответственно – низкая.

Для проведения этой пробы всю утреннюю порцию мочи мы собирали в отдельную емкость, после чего из нее отбирали порцию мочи – 5 мл - в пробирку, затем пробирку с мочой замораживали. Подготовка проб и определение концентраций проводилось по методу, разработанному Смирновым В.В., Савченко А.Ю., Раменской Г.В. [44]. Алгоритм подготовки проб:

1. Разморозить образцы мочи при комнатной температуре;
2. Отобрать 2 мл мочи из пробирки.
3. Добавить к отобранной моче 4 мл раствора этилацетат/изопропанол в объемном соотношении 85/15.
4. В течение 10 минут встряхивать.
5. Центрифугировать в течение 5 минут при скорости 3000 об/мин.
6. Отделить органический слой от водного слоя. К водному слою повторно добавить экстрагент и повторить пункты 4 и 5. Повторно отделить органический слой и объединить его с ранее полученным слоем.
7. Добавить в объединенный органический слой 2 мл 1М раствора NaOH.
8. Встряхивать в течение 10 минут, затем центрифугировать в течение 5 минут при скорости 3000 об/мин.
9. Отделить органический слой.
10. В вакуумно-испарительном аппарате упарить органический слой.
11. Сухой остаток растворить 1 мл этилового спирта.

Концентрация кортизола 6-Б-КГ в моче определялись методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 LC/MS. Состав подвижной фазы: вода, подкисленная

НСООН (1 мл муравьиной кислоты на 1000 мл воды) – 55% и ацетонитрил – 45%. В хроматограф вводилось 10 мкл аликвоты при скорости потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин. Обращенно-фазовая колонка Waters 5 мкм (4,6x150 мм), температура колонки 35°C. Использовался ультрафиолетовый детектор с длиной волны 246 нм. Масс-детектор работал в режиме сканирования в позитивной полярности.

2.2.5. Исследование мозгового натрийуретического пептида (BNP)

У всех пациентов забирали кровь из вены предплечья утром натощак в условиях процедурного кабинета в пробирки BD Vacutainer K2ЭДТА/К3ЭДТА. Непосредственно после взятия в цельной крови определяли содержание BNP с помощью панели TriageBNP Test на анализаторе TriageMeter («Biosite», США). Методика проведения BNP построена на принципе одноразовых картриджей (тест полоски) на которые наносится пипеткой приблизительно 250 мкл цельной крови или плазмы. Картридж вставляется в специальный порт и через 10-15 минут инкубационного периода, пока происходит иммунная реакция взаимодействия моно- и поликлональных антител с BNP, на экране высвечивается значение BNP. На основании результатов тестов фирма Biosite Diagnostics, США – разработала средние значения BNP для каждого ФК ХСН. Для ХСН I ФК – 83 нг/мл, для II ФК – 233 нг/мл, для III ФК – 459 нг/мл.

2.2.6. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате LOGIC 400 MD датчиком 2,4 МГц в положении больного лежа на левом боку. Измерения проводились в М-, В-, постоянно-волновом и импульсном доплеровском режимах. Конечнo-диастолический (КДР) и конечнo-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ) определялись в М-режиме из парастернального доступа по продольной оси и корригировались по размеру в В-режиме из 4-х камерного апикального доступа. Диаметр левого предсердия (ЛП) определялся по длинной оси парастернального доступа. Ударный объем (УО) ЛЖ определялся по интегральной скорости кровотока на уровне аортального клапана и площади отверстия клапана. Ударный объем (УО) определяется по формуле: $УО = КДО - КСО$ (мл). КДО и КСО рассчитывались по алгоритму «площадь-длина» по

формуле: величина КДО и КСО = $0,85: (A)^2/L$, где А – площадь левого желудочка в двухкамерной позиции апикального доступа, а L – длина ЛЖ, соответственно в систолу и диастолу. Для определения КДО и КСО у больных с мерцательной аритмией измерение проводилось в 5 последовательных сердечных циклах с вычислением среднего значения. Для определения минутного объема кровообращения (МО) величина ударного объема умножалась на число сердечных сокращений в 1 минуту (л/мин); сердечный индекс (СИ) определялся по формуле: $СИ = МО/S_{\text{поверхности тела}}$ (л/мин/м²); S тела вычислялась по формуле: $S_{\text{тела}} (м^2) = \sqrt{(\text{рост}(см) \times \text{вес} (кг))/3600}$; ФВ ЛЖ определялась по формуле: $ФВ = (КДО - КСО)/КДО \times 100 (\%)$; фракция передне-заднего укорочения ЛЖ (dS) определялась по формуле: $(КДР - КСР)/КДР \times 100 (100\%)$.

2.2.7. Данные о лекарственных препаратах, применяемых в ходе исследования

Таблица 11

Характеристика лекарственного препарата этилметилгидроксипиридина малата по данным Государственного реестра лекарственных средств

Международное непатентованное или группировочное или химическое название	Этилметилгидроксипиридина малат
ТН лекарственного средства	Этоксидол
Форма выпуска	Раствор для внутримышечного и внутривенного введения 50 мг/мл (ампулы 2 мл)
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение	ЗАО «Медимэкс» (Россия)
Регистрационный номер	ЛСР-008593/10 [7]
Дата государственной регистрации	23.08.2010 (11.04.2012 переоформлено)
Путь введения	Внутривенно капельно
Применяемая доза	100 мг 3 раза в сутки

2.2.8. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В.Ю.)

Для более точной оценки тяжести клинических проявлений заболевания мы использовали российскую шкалу оценки клинического состояния пациентов с ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю.. Использование этой шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения ХСН.

Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В.Ю.)

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2+ подушки), 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до $\frac{1}{3}$), 2 – до лопаток (до $\frac{2}{3}$), 3 – над всей поверхностью легких
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
10. Уровень САД: 0 – >120 , 1 – (100–120), 2 – <100 ммрт. ст.

Максимальное количество (20 баллов) соответствует терминальной сердечной недостаточности, 0 баллов – отсутствие клинических признаков СН. Пациенты с I ФК сердечной недостаточности должны иметь ≤ 3 баллов; со II ФК – от 4 до 6 баллов; с III ФК – от 7 до 9 баллов, с IV ФК – больше 9 баллов.

2.2.9. Шестиминутный тест с ходьбой

Проводили в соответствии со стандартным протоколом путем измерения расстояния, пройденного пациентом в течение 6 минут. До и после физической нагрузки регистрировали ЧСС, АД, ЧДД. К I ФК ХСН относили пациентов преодолевших от 426 до 550 м, ко II ФК ХСН – от 301 до 425, к III ФК ХСН – от 150 до 300 м, к IV ФК ХСН – менее 150 м.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведено число наблюдений и доля пациентов (в процентах). Для определения возможностей применения параметрических методов статистики выборка проверялась на нормальное распределение с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания показателей, представленных в количественных переменных при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности, использовались параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение $\pm$ стандартное отклонение ($\bar{x} \pm \sigma$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения статистической значимости различий средних величин, сравнения независимых выборок и сравнения связанных совокупностей использовался t-критерий Стьюдента. Для более точной оценки вероятности использовался критерий Ньюмена—Кейлса. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовался Критерий χ^2 -квадрат Пирсона.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследования уровня активности СУР 3А4 цитохрома Р450 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III ФК ХСН.

Мы исследовали уровень активности СУР 3А4 цитохрома Р450 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень 6-β-гидрокортизол/кортизол в моче находился в пределах от 5,04 до 6,2, и в среднем в первой подгруппе составил $5,6 \pm 0,12$, во второй подгруппе - $5,5 \pm 0,4$. По уровню активности СУР 3А4 первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень 6-β-гидрокортизол/кортизол в моче находился в пределах от 3,8 до 4,9, и в среднем в первой подгруппе составил $4,45 \pm 0,8$, во второй группе - $4,5 \pm 0,6$. По уровню активности СУР 3А4 первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень 6-β-гидрокортизол/кортизол в моче находился в пределах от 2,7 до 3,9, и в среднем в первой подгруппе составил $3,36 \pm 0,7$, во второй подгруппе - $3,42 \pm 0,5$. По уровню активности СУР 3А4 первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями активности СУР 3А4 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень 6-β-гидрокортизол/кортизол в моче. У пациентов I ФК уровень 6-β-гидрокортизол/кортизол в моче в первой подгруппе в среднем составил $5,7 \pm 0,9$, во второй подгруппе - $6,4 \pm 0,15$. У пациентов II ФК уровень 6-β-

гидроксикортизол/кортизол в моче в первой подгруппе в среднем составил $4,7 \pm 0,7$, во второй подгруппе – $6,5 \pm 0,5$. У пациентов III ФК уровень 6-β-гидроксикортизол/кортизол в моче в первой подгруппе в среднем составил $3,8 \pm 0,4$, во второй подгруппе – $5,6 \pm 0,8$.

Полученные значения уровня 6-β-гидроксикортизол/кортизол в моче представлены в таблице 12.

Таблица 12

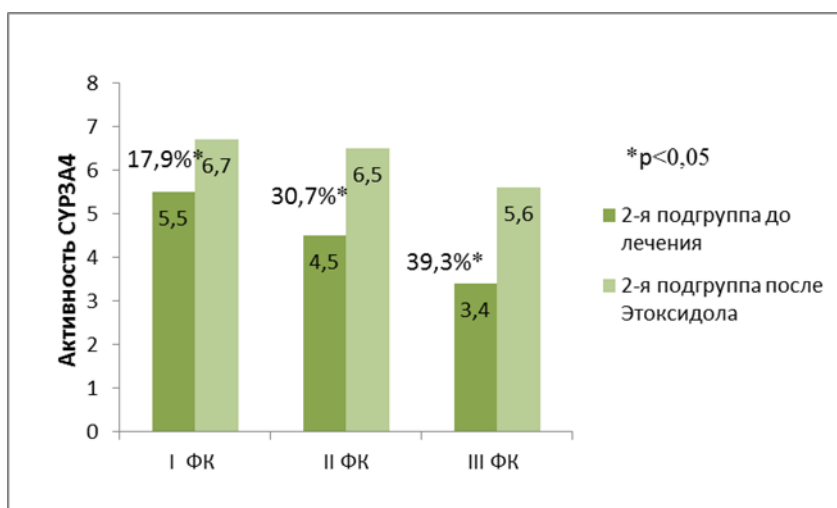
Значения активности СУР 3А4 цитохрома Р450 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III ФК ХСН

ФК ХСН	Средние значения 6-β-гидроксикортизол/кортизол			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	$5,6 \pm 0,12^1$	$5,5 \pm 0,4^{\#}$	$5,7 \pm 0,9$	$6,7 \pm 0,15^*$
II ФК ХСН	$4,45 \pm 0,8^1$	$4,5 \pm 0,6^{\#}$	$4,7 \pm 0,7$	$6,5 \pm 0,5^*$
III ФК ХСН	$3,36 \pm 0,7^1$	$3,42 \pm 0,5^{\#}$	$3,8 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,8^*$

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня активности СУР 3А4 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.04$) повышение активности СУР 3А4 на 17,9%. Согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой

день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) повышения активности СУР 3А4 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p=0.01$) повышение активности СУР 3А4 на 30,7%. Согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) повышения активности СУР 3А4 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p=0.03$) повышение активности СУР 3А4 на 39,3%. Согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Полученные результаты представлены на гистограмме 1.



Гистограмма 1. Изменение активности СУР 3А4 до лечения и после введения Этоксидола

3.2. Связь активности СУР 3А4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и уровня BNP.

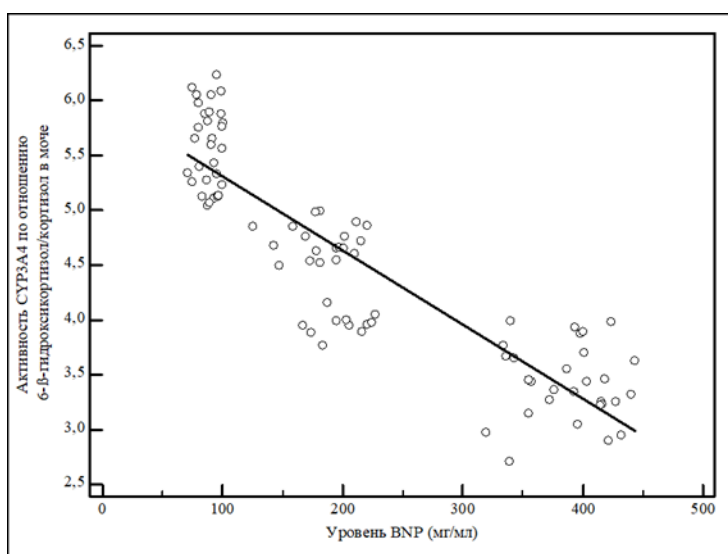


Рисунок 2. Совместное распределение активности СУР 3А4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и уровня BNP.

При анализе связи активности СУР 3А4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и значений BNP до введения этилметилгидроксипиридинамалата (Этоксидола) была получена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,958$, $p < 0,001$) (Рисунок 2). Указанная связь является следствием наличия у

пациентов разной степени тяжести ХСН. Высокая степень обратной корреляции между активностью CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидрооксикортизол/кортизол и уровнем BNP обусловлена связью метаболической активности печени с концентрацией BNP в плазме крови у пациентов с ХСН. У пациентов с более низкой активностью CYP 3A4 цитохрома P450 более высокая концентрация BNP в плазме крови.

3.3. Связь активности CYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и концентрации альдостерона.

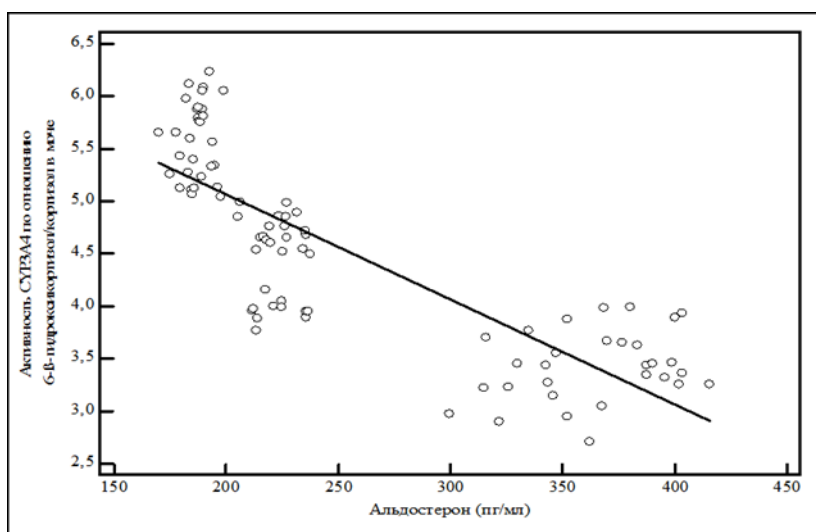


Рисунок 3. Совместное распределение активности CYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и концентрации альдостерона.

При анализе связи активности CYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и значений альдостерона до введения этилметилгидроксипиридинамалата (Этоксидола) была получена сильная отрицательная корреляционная связь $r = -0,812$, $p < 0,001$ (Рисунок 3). Было установлено, что указанная связь является следствием наличия у пациентов разной степени тяжести ХСН. Высокая степень обратной корреляции между активностью CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидрооксикортизол/кортизол и уровнем альдостерона обусловлена

связью метаболической активности печени с концентрацией альдостерона в плазме крови у пациентов с ХСН.

3.4. Результаты исследования мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Учитывая вышеперечисленные критерии, в исследование были включены 90 пациентов. Критерием деления включенных в исследование пациентов на три группы (1, 2 и 3) стала принадлежность к I, II или III функциональному классу хронической сердечной недостаточности соответственно в соответствии со значением мозгового натрийуретического пептида (BNP). После проведенного скрининга первую группу (I ФК ХСН, 30 человек) составили пациенты, у которых концентрация BNP колебалась от 71,0 до 100,3 нг/мл, и в среднем в первой подгруппе составила $85,3 \pm 7,8$ нг/мл, во второй подгруппе – $84,28 \pm 7,5$ нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Во второй группе (II ФК ХСН, 30 человек) концентрация BNP колебалась от 125,1 до 227,5 нг/мл и в среднем составила в первой подгруппе $180,3 \pm 12,4$ нг/мл, во второй подгруппе – $178,8 \pm 12,4$ нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. В третьей группе (III ФК ХСН, 30 человек) концентрация BNP колебалась от 319,5 до 443,7 нг/мл, и в среднем составила в первой группе $391,3 \pm 19,5$ нг/мл, во второй подгруппе – $373,5 \pm 19,6$ нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями BNP у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP). У пациентов I ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила $83,5 \pm 7,3$ нг/мл, во второй подгруппе -

62,3±7,4 нг/мл. У пациентов II ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила 179,4±12,3 нг/мл, во второй подгруппе – 141,4±12,7 нг/мл. У пациентов III ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила 389,5±19,3 нг/мл, во второй подгруппе - 314,3±19,7 нг/мл. Полученные значения мозгового натрийуретического пептида (BNP) представлены в таблице 13.

Таблица 13

**Значения концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) у
пациентов I, II и III ФК ХСН**

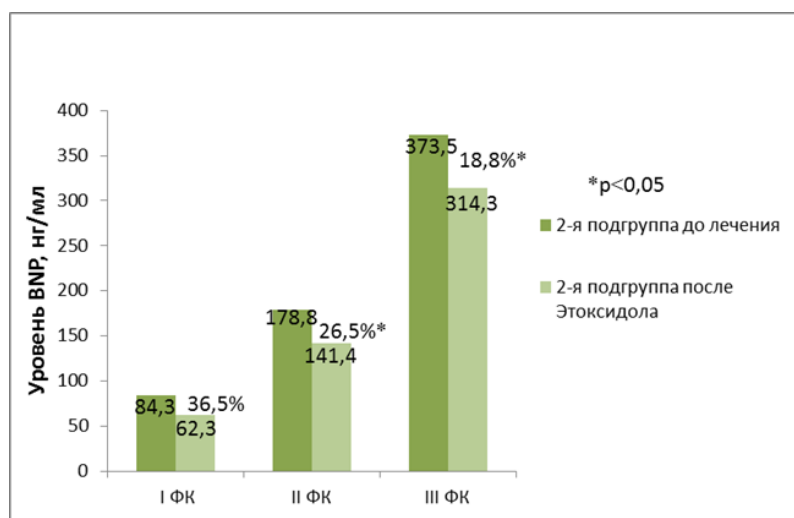
ФК ХСН	Средние значения концентрации BNP, нг/мл			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семи дневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	85,3±7,8 ¹	84,28±7,5 [#]	83,5±7,3 нг/мл	62,3±7,4 нг/мл [*]
II ФКХСН	180,3±12,4 ¹	178,8±12,4 [#]	179,4±12,3	141,4±12,7 [*]
III ФК ХСН	391,3±19,5 ¹	373,5±19,6 [#]	389,5±19,3	314,3±19,7 [*]

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0,04$) снижение уровня BNP на 35,6%. Согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0,0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась

эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p=0.04$) снижение уровня BNP на 26,5%. Согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p=0.04$) снижение уровня BNP на 18,8%. Согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограмме 2.



Гистограмма 2. Изменение уровня BNP до лечения и после введения Этоксидола

3.5. Результаты исследования уровня альдостерона у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Мы исследовали уровень альдостерона у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень альдостерона находился в пределах от 169,8 до 198,9 пг/мл, и в среднем в первой подгруппе составил $182,54 \pm 9,8$ пг/мл, во второй подгруппе - $181,3 \pm 10,4$ пг/мл. По уровню альдостерона первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень альдостерона находился в пределах от 205,0 до 237,3 пг/мл, и в среднем в первой подгруппе составил $221,8 \pm 10,14$ пг/мл, во второй подгруппе - $222,6 \pm 9,5$ пг/мл. По уровню альдостерона первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень находился в пределах от 314,9 до 415,7 пг/мл, и в среднем в первой подгруппе составил $363,7 \pm 14,4$ пг/мл, во второй подгруппе - $361,7 \pm 13,4$ пг/мл. По уровню альдостерона первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень альдостерона. У пациентов I ФК уровень альдостерона в первой подгруппе в среднем составил $178,1 \pm 10$ пг/мл, во второй подгруппе - $150,2 \pm 10,3$ пг/мл. У пациентов II ФК уровень альдостерона в первой подгруппе в среднем составил $217,5 \pm 10,4$ пг/мл, во второй подгруппе - $194,5 \pm 9,2$ пг/мл. У пациентов III ФК уровень альдостерона в первой подгруппе в среднем составил $359 \pm 11,5$ пг/мл, во второй подгруппе - $323 \pm 12,1$ пг/мл.

Полученные значения уровня альдостерона представлены в таблице 14.

Значения уровня альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН

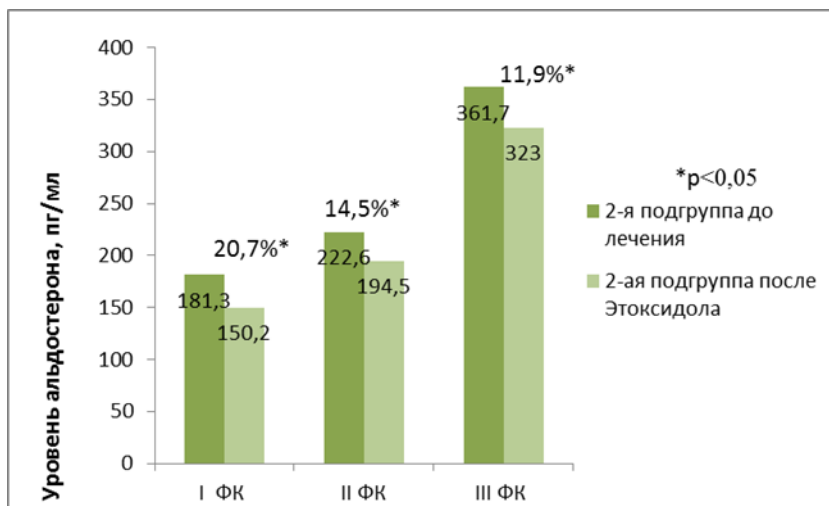
ФК ХСН	Средние значения уровня альдостерона, пг/мл			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семи дневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	182,54±9,8 ¹	181,3±10,4 [#]	178,1±10,1	150,2±10,3 [*]
II ФКХСН	221,8±10,14 ¹	222,6±9,5 [#]	217,5±10,4	194,5±9,2 [*]
III ФК ХСН	363,7±14,4 ¹	361,7±13,4 [#]	359±11,5	323±12,1 [*]

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня альдостерона не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.04$) снижение уровня альдостерона на 20,7%. Согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня альдостерона не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.04$) снижение уровня альдостерона на

14,5%. Согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня альдостерона не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.04$) снижение уровня альдостерона на 11,9%. Согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограмме 3.



Гистограмма 3. Изменение уровня альдостерона до лечения и после введения Этоксидола

3.6. Результаты исследования уровня парциального давления кислорода в крови (PaO_2) у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Мы исследовали уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень парциального давления

кислорода в крови (PaO_2) находился в пределах от 34,9 мм рт. ст. до 37,7 мм рт. ст., и в среднем в первой подгруппе составил $36,01 \pm 0,87$ мм рт. ст., во второй подгруппе - $36,12 \pm 0,85$ мм рт. ст.. По уровню PaO_2 первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) находился в пределах от 30,5 до 34,1 мм рт.ст., и в среднем в первой подгруппе составил $32,6 \pm 1$ мм рт.ст., во второй группе – $32,04 \pm 1,08$ мм рт.ст.. По уровню PaO_2 первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) находился в пределах от 26,1 мм рт. ст. до 29,3 мм рт.ст., и в среднем в первой подгруппе составил $27,94 \pm 0,84$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $27,45 \pm 0,85$ мм рт.ст.. По уровню PaO_2 первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями PaO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2). У пациентов I ФК уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) в первой подгруппе в среднем составил $38,6 \pm 0,9$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $41,8 \pm 1$ мм рт.ст.. У пациентов II ФК уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) в первой подгруппе в среднем составил $34,9 \pm 1,09$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $37,6 \pm 1,5$ мм рт.ст.. У пациентов III ФК уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) в первой подгруппе в среднем составил $30,9 \pm 1,2$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $33,7 \pm 1,2$ мм рт.ст.. Полученные значения уровня парциального давления кислорода в крови (PO_2) представлены в таблице 15.

Таблица 15

**Значения уровня парциального давления в крови кислорода (РаО₂) у
пациентов с I, II и III ФК ХСН**

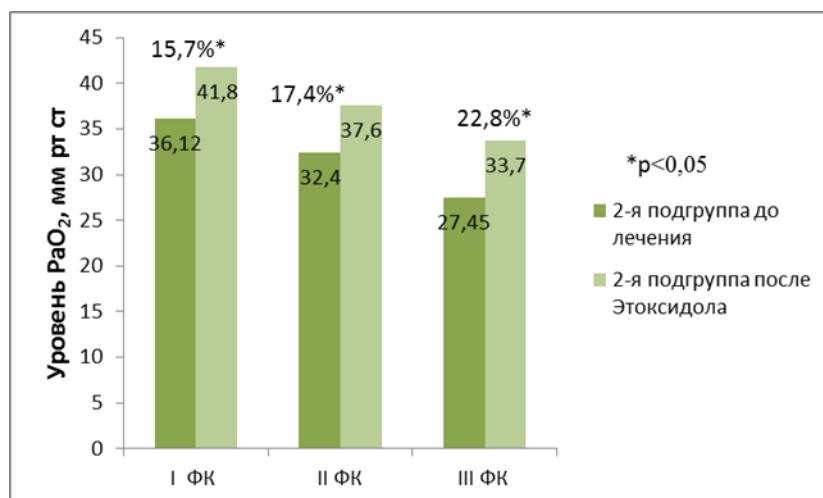
ФК ХСН	Средние значения уровня РаО ₂ , мм рт. ст.			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	36,01±0,9 ¹	36,12±0,85 [#]	38,6±0,9	41,8±1,03 [*]
II ФКХСН	32,6±1,02 ¹	32,04±1,08 [#]	34,9±1,09	37,6±1,5 [*]
III ФК ХСН	27,94±0,84 ¹	27,45±0,85 [#]	30,9±1,2	33,7±1,2 [*]

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня РаО₂ не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.0002$) повышение уровня РаО₂ на 15,7%. Согласно критерию Стьюдента уровень РаО₂ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня РаО₂ не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.02$) повышение уровня РаО₂ на 17,4%. Согласно критерию Стьюдента уровень РаО₂ во второй

подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня PO_2 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.0002$) повышение уровня PaO_2 на 22,8%. Согласно критерию Стьюдента уровень PaO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограмме 4.



Гистограмма 4. Изменение уровня PaO_2 до лечения и после введения Этоксидола

3.7. Результаты исследования уровня парциального давления углекислого газа в крови ($PaCO_2$) у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Мы исследовали уровень парциального давления углекислого газа в крови ($PaCO_2$) у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови ($PaCO_2$) находился в пределах от 36,3 мм рт.

ст. до 38,7 мм рт. ст., и в среднем в первой подгруппе составил $37,8 \pm 0,8$ мм рт. ст., во второй подгруппе - $37,4 \pm 0,9$ мм рт. ст.. По уровню PaCO_2 первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови (PCO_2) находился в пределах от 39,2 до 41,1 мм рт.ст., и в среднем в первой подгруппе составил $40,3 \pm 0,9$ мм рт.ст., во второй группе – $40,8 \pm 0,7$ мм рт.ст.. По уровню PaCO_2 первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) находился в пределах от 42,8 мм рт. ст. до 44,9 мм рт.ст.. Уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) в первой подгруппе третьей группы составил $43,7 \pm 0,5$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $43,9 \pm 0,3$ мм рт.ст.. По уровню PaCO_2 первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями PaCO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2). У пациентов I ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) в первой подгруппе в среднем составил $35,6 \pm 0,7$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $32,7 \pm 0,6$ мм рт.ст.. У пациентов II ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) в первой подгруппе в среднем составил $38,2 \pm 0,8$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $35,5 \pm 0,2$ мм рт.ст.. У пациентов III ФК уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) в первой подгруппе в среднем составил $41,4 \pm 0,5$ мм рт.ст., во второй подгруппе – $38,6 \pm 0,8$ мм рт.ст..

Полученные значения уровня парциального давления парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) представлены в таблице 16.

Значения уровня парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) у пациентов с I, II и III ФК ХСН

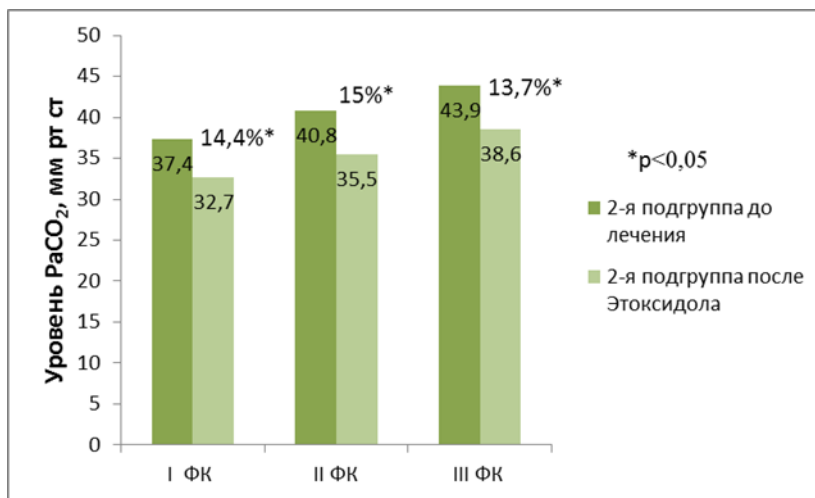
ФК ХСН	Средние значения уровня PaCO_2 , мм рт. ст			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	$37,8 \pm 0,8^1$	$37,4 \pm 0,9^\#$	$35,6 \pm 0,7$	$32,7 \pm 0,6^*$
II ФКХСН	$40,3 \pm 0,9^1$	$40,8 \pm 0,7^\#$	$38,2 \pm 0,8$	$35,5 \pm 0,2^*$
III ФК ХСН	$43,7 \pm 0,5^1$	$43,9 \pm 0,3^\#$	$41,4 \pm 0,5$	$38,6 \pm 0,8^*$

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня PaCO_2 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.0002$) снижение уровня PaCO_2 на 14,4%. Согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня PaCO_2 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось

статистически достоверное ($p < 0.0001$) снижение уровня PaCO_2 на 15%. Согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня PaCO_2 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0.0001$) снижение уровня PaCO_2 на 13,7%. Согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограмме .



Гистограмма 5. Изменение уровня PaCO_2 до лечения и после введения Этоксидола

3.8. Результаты исследования уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Мы исследовали уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) у пациентов с I, II и III функциональными

классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) находился в пределах от 60% до 63,1 %, и в среднем в первой подгруппе составил $61,6 \pm 0,3\%$, во второй подгруппе – $60,7 \pm 0,4\%$. По уровню SO_2 первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) находился в пределах от 57,3% до 49,1% мм рт.ст., и в среднем в первой подгруппе составил $53,2 \pm 0,5\%$, во второй подгруппе – $52,8 \pm 0,6\%$. По уровню SO_2 первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) находился в пределах от 37,6% до 43,2%, и в среднем в первой подгруппе составил $40,5 \pm 0,4\%$, во второй подгруппе – $39,8 \pm 0,7$ мм рт.ст.. По уровню SO_2 первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями SO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2). У пациентов I ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) в первой подгруппе в среднем составил $62,3 \pm 0,2\%$, во второй подгруппе – $65,8 \pm 0,3\%$. У пациентов II ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) в первой подгруппе в среднем составил $54,8 \pm 0,7\%$, во второй подгруппе – $57,5 \pm 0,5\%$. У пациентов III ФК уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) в первой подгруппе в среднем составил $41,7 \pm 0,6\%$, во второй подгруппе – $44,4 \pm 0,4\%$.

Полученные значения уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) представлены в таблице 17.

Таблица 17

**Значения уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах
(сатурация – SO_2) у пациентов с I, II и III ФК ХСН**

ФК ХСН	Средние значения уровня SO_2 , %			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	61,6±0,3 ¹	60,7±0,4 [#]	62,3±0,2	65,8±0,3 [*]
II ФКХСН	53,2±0,5 ¹	52,8±0,6 [#]	54,8±0,7	57,5±0,5 [*]
III ФК ХСН	40,5±0,4 ¹	39,8±0,7 [#]	41,7±0,6	44,4±0,4 [*]

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

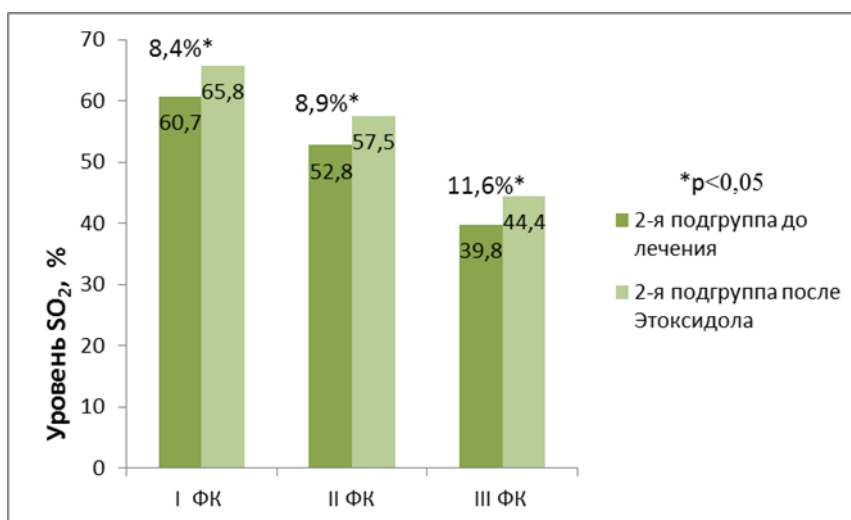
У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в 1-й подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня SO_2 не отмечалось. У пациентов во 2-й подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0.0001$) повышение уровня SO_2 на 8,4%. Согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в 1-й подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$)

повышения уровня SO_2 не отмечалось. У пациентов во 2-й подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p<0.0001$) повышение уровня SO_2 на 8,9%. Согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в 1-й подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) повышения уровня SO_2 не отмечалось. У пациентов во 2-й подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p<0.0001$) повышение уровня SO_2 на 11,6%. Согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограмме 6.



Гистограмма 6. Изменение уровня SO_2 до лечения и после введения Этоксидола

3.9. Результаты исследования уровня 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III ФК ХСН

Мы исследовали уровень 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХСН I ФК уровень 2,3-ДФГ в крови находился в пределах от 0,374 г/л до 0,393 г/л, и в среднем в первой подгруппе составил $0,38 \pm 0,002$ г/л, во второй подгруппе - $0,38 \pm 0,003$ г/л. По уровню 2,3-ДФГ первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН II ФК уровень 2,3-ДФГ в крови находился в пределах от 0,395 г/л до 0,451 г/л, и в среднем в первой подгруппе составил $0,43 \pm 0,003$ г/л, во второй подгруппе – $0,43 \pm 0,002$ г/л. По уровню 2,3-ДФГ первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. У пациентов с ХСН III ФК уровень 2,3-ДФГ в крови находился в пределах от 0,495 г/л до 0,547 г/л, и в среднем в первой подгруппе составил $0,52 \pm 0,003$ г/л, во второй подгруппе – $0,52 \pm 0,002$ г/л. По уровню 2,3-ДФГ первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса.

Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровень 2,3-ДФГ в крови. У пациентов I ФК уровень 2,3-ДФГ в крови в первой подгруппе в среднем составил $0,37 \pm 0,002$ г/л, во второй подгруппе – $0,35 \pm 0,002$ г/л. У пациентов II ФК уровень 2,3-ДФГ в крови в первой подгруппе в среднем составил $0,42 \pm 0,003$ г/л, во второй подгруппе – $0,38 \pm 0,004$ г/л. У пациентов III ФК уровень 2,3-ДФГ в крови в первой подгруппе в среднем составил $0,50 \pm 0,002$ г/л, во второй подгруппе – $0,42 \pm 0,003$ г/л.

Полученные значения уровня 2,3-ДФГ в крови представлены в таблице 18.

Значения уровня 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III ФК ХСН

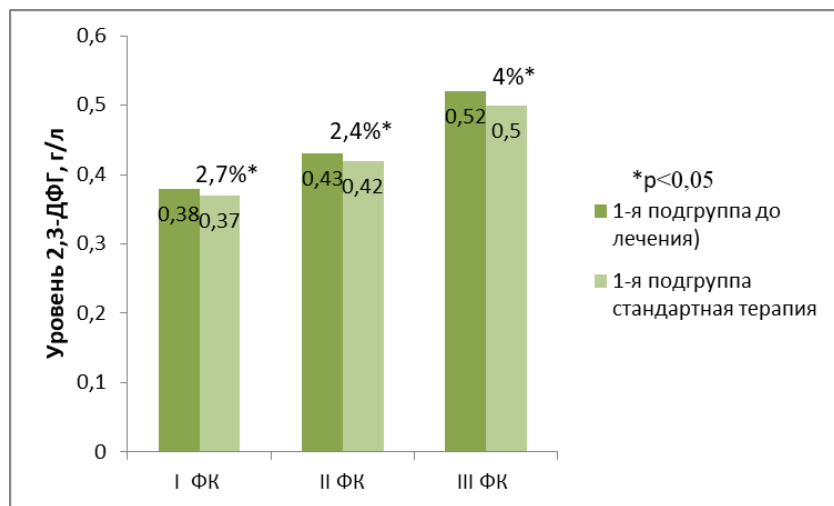
ФК ХСН	Средние значения уровня 2,3-ДФГ, г/л			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	0,38±0,002 ¹	0,38±0,003 [#]	0,37±0,002	0,35±0,002 [*]
II ФКХСН	0,43±0,003 ¹	0,43±0,002 [#]	0,42±0,003	0,38±0,004 [*]
III ФК ХСН	0,52±0,003 ¹	0,52±0,002 [#]	0,50±0,002	0,42±0,003 [*]

¹ - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; [#] - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ^{*} - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

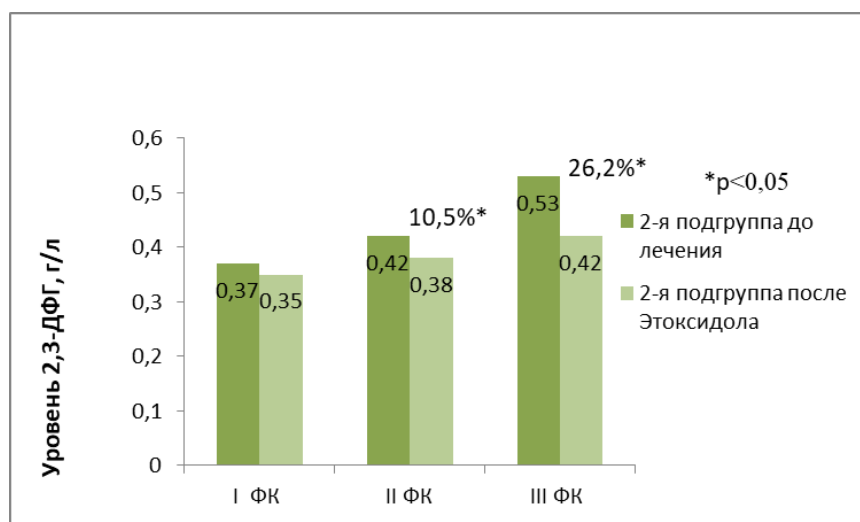
У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, отмечается статистически менее достоверное ($p = 0.002$) снижения уровня 2,3-ДФГ на 2,7%. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически более достоверное ($p < 0.0001$) снижение уровня 2,3-ДФГ на 5,7%. Согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, отмечается статистически менее достоверное ($p = 0.002$) снижения уровня 2,3-ДФГ на 2,4%. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически более достоверное ($p < 0.0001$) снижение

уровня 2,3-ДФГ на 10,5%. Согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, отмечалось статистически более достоверное ($p = 0.0001$) снижение уровня 2,3-ДФГ на 4%. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически более достоверное ($p = 0.0001$) снижение уровня 2,3-ДФГ на 26,2%. Согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

Полученные результаты представлены на гистограммах 7 и 8.



Гистограмма 7. Изменение уровня 2,3-ДФГ до лечения и на фоне стандартной терапии



**Гистограмма 8. Изменение уровня 2,3-ДФГ до лечения и после введения
Этоксидола**

3.9. Результаты проведения 6-ти минутного теста с ходьбой у пациентов с I, II и III ФК ХСН.

Мы проводили 6-ти минутный тест с ходьбой у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Пациенты с ХСН I ФК проходили расстояние от 430 до 545 м. В среднем в первой подгруппе пройденное расстояние составило $491,1 \pm 30$ м, во второй подгруппе - $493,4 \pm 30$ м. По расстоянию, пройденному за 6 минут, первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Пациенты с ХСН II ФК проходили расстояние от 301 до 425 м. В среднем в первой подгруппе пройденное расстояние составило $379,5 \pm 26,5$ м, во второй подгруппе - $376,3 \pm 30$ м. По расстоянию, пройденному за 6 минут, первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Пациенты с ХСН III ФК проходили расстояние от 150 до 300 м. В среднем в первой подгруппе пройденное расстояние составило $255,2 \pm 37,8$ м, во второй подгруппе - $253,6 \pm 35,7$ м. По расстоянию, пройденному за 6 минут, первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p < 0,05$) не отличались. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между расстояниями, пройденными за 6 минут, у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Через 7 дней после добавления

этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно провели 6-ти минутный тест с ходьбой. У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе 2 человека (13,3%) прошли расстояние от 555 до 570 м, в среднем $562,5 \pm 10,6$ м, 13 (86,7%) человек прошли расстояние от 430 до 545 м, в среднем $485,4 \pm 42,2$ м. Во второй подгруппе 4 человека (26,7%) прошли расстояние от 555 до 570 м, в среднем $558,7 \pm 8,5$ м, 11 (73,3%) человек прошли расстояние от 430 до 545 м, в среднем 478 ± 49 м. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе 3 человека (20%) прошли расстояние от 430 до 470 м, в среднем 450 ± 20 м, 11 человек (73,3%) прошли расстояние от 301 до 425 м, в среднем $368,7 \pm 38,2$ м, 1 человек (6,67%) прошел 295 м. Во второй подгруппе 6 человек (40%) прошли расстояние от 430 до 470 м, в среднем $442,5 \pm 15,4$ м, 9 человек (60%) прошли расстояние от 301 до 425 м, в среднем $356,4 \pm 47,8$ м. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе 3 человека (20%) прошли расстояние от 310 до 330 м, в среднем $318,3 \pm 10,4$ м, 10 человек (66,7%) прошли расстояние от 150 до 300 м, в среднем $221,9 \pm 48,8$ м, 2 человека (13,3%) прошли расстояние 145 м. Во второй подгруппе 5 человек (33,3%) прошли расстояние от 310 до 330 м, в среднем $317 \pm 8,4$ м, 10 человек прошли расстояние от 150 до 300 м, в среднем $220,3 \pm 47,5$ м.

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, у 2 человек (13,3%) отмечалось достоверное ($p=0.03$) согласно критерию Стьюдента повышение толерантности к физической нагрузке, у 13 человек (86,67%) состояние оставалось без изменений, снижения толерантности к физической нагрузке отмечено не было. 2 человека (13,3%) перешли из I ФК в 0 ФК ХСН, 13 человек (86,7%) остались в I ФК согласно своему клиническому состоянию. Во второй подгруппе, на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), у 5 человек (33,3%) отмечалось достоверное ($p=0.007$) согласно критерию Стьюдента повышение толерантности к физической нагрузке, у 10

человек (66,7%) состояние оставалось без изменений, снижения толерантности к физической нагрузке отмечено не было. 4 человека (26,67%) перешли из I ФК в 0 ФК ХСН, 11 человек (73,33%) остались в I ФК согласно своему клиническому состоянию.

У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, у 3 человек (20%) отмечалось достоверное ($p=0.005$) согласно критерию Стьюдента повышение толерантности к физической нагрузке, у 11 человек (73,3%) состояние оставалось без изменений, достоверное ($p=0.02$) согласно критерию Стьюдента снижение толерантности к физической нагрузке было отмечено у 1 человека (6,67%). 3 человека (20%) перешли из II ФК в I ФК ХСН, 11 человек (73,3%) остались во II ФК, 1 человек (6,7%) перешёл из II ФК в III ФК ХСН согласно своему клиническому состоянию. Во второй подгруппе, на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), у 6 человек (40%) отмечалось достоверное ($p<0.0001$) согласно критерию Стьюдента повышение толерантности к физической нагрузке, у 9 человек (60%) состояние оставалось без изменений, снижения толерантности к физической нагрузке отмечено не было. 6 человек (40%) перешли из II ФК в I ФК ХСН, 9 человек (60%) остались во II ФК согласно своему клиническому состоянию.

У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, у 3 человек (20%) отмечалось достоверное ($p=0.01$) повышение толерантности к физической нагрузке, у 10 человек (66,7%) состояние оставалось без изменений, достоверное ($p=0.04$) согласно критерию Стьюдента снижение толерантности к физической нагрузке было отмечено у 2 человек (13,3%). 3 человека (20%) перешли из III ФК в II ФК ХСН, 10 человек (66,7%) остались в III ФК, 2 человека (13,3%) перешли из III ФК в IV ФК ХСН согласно своему клиническому состоянию. Во второй подгруппе, на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), у 5 человек (33,3%) отмечалось достоверное ($p=0.007$) согласно критерию Стьюдента повышение толерантности к физической нагрузке, у 10

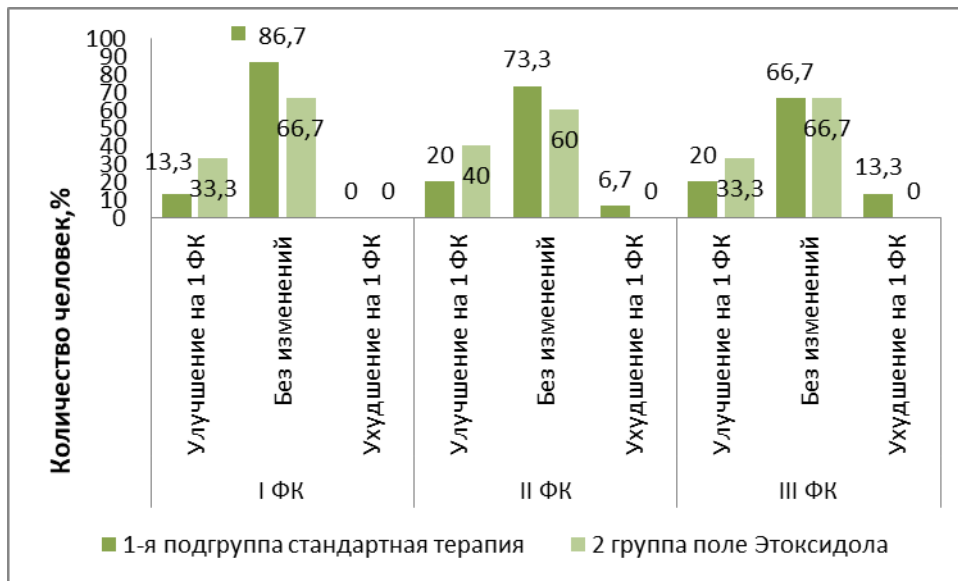
человек (66,7%) состояние оставалось без изменений, снижения толерантности к физической нагрузке отмечено не было. 5 человек (33,3%) перешли из III ФК в II ФК ХСН, 10 человек (66,7%) остались в III ФК согласно своему клиническому состоянию. Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов представлено в таблице 19.

Таблица 19

Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов с I, II и III ФК ХСН по результатам проведения 6-ти минутного теста с ходьбой

ФК ХСН	Количество человек, %			
	1-я подгруппа (до лечения) (n=15)	2-я подгруппа (до лечения) (n=15)	1-я подгруппа (стандартная терапия) (n=15)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом) (n=15)
I ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	13 (86,7%)	10 (66,7%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
II ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	6 (40%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	11 (73,3%)	9 (60%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
III ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	5 (33,3%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	10 (66,7%)	10 (66,7%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	0 (0%)

Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов также представлено на гистограмме 9.



Гистограмма 9. Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов

Согласно критерию χ^2 -квадрат (χ^2 -квадрат = 6,063) при включении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в стандартную схему терапии в дозе 100 мг/сутки внутривенно, наблюдалось достоверно ($p=0,04$) большее число пациентов I, II и III ФК ХСН, перешедших в более лёгкий ФК - 33,3% по сравнению с 17,8% пациентами, находившихся на стандартной схеме терапии ХСН.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для распределения пациентов включённых в исследование по ФК ХСН мы использовали значение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). Мозговой натрийуретический пептид (BNP) относится к семейству натрийуретических пептидов и продуцируется в основном в желудочках сердца [104]. Основным стимулом секреции BNP является объемная перегрузка желудочков сердца (особенно увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке) [220]. Определение уровня BNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести хронической сердечной недостаточности, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии. По данным нашего исследования отмечалась достоверная ($p<0,05$) разница между значениями BNP у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Таким образом, более высокая концентрация BNP в плазме крови соответствует более тяжелому течению ХСН.

У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p<0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное снижение уровня BNP, по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН, получавшими стандартную терапию.

В соответствие с представлениями нейрогуморальной концепции патогенеза развития хронической сердечной недостаточности, ключевая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Большинство основных характерных симптомов декомпенсированной сердечной недостаточности связаны с развитием отечного синдрома, вследствие задержки жидкости в организме. Появление этих симптомов в большей степени обусловлено значительным повышением альдостерона (один из главных эффекторов РААС) в плазме периферической крови. Альдостерон, как самый мощный из известных минералокортикоидных гормонов в организме человека, играет ключевую роль в патогенезе развития ХСН. Мы исследовали уровень альдостерона у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. По данным нашего исследования отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Таким образом, более высокая концентрация альдостерона в плазме крови соответствует более тяжелому течению ХСН. Так как, альдостерон относится к средствам «первого прохождения», т.е. подвергается активному метаболизму в печени до попадания в системный кровоток, нарушение обменных процессов в печени при ХСН само по себе может приводить к 3-4-кратному повышению его концентрации в плазме крови (из-за удлинения периода биологической жизни на 25-50% по сравнению с нормой).

У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень альдостерона во второй подгруппе на 7-ой

день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное снижение уровня альдостерона, по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН, получавшими стандартную терапию.

Однако повышение уровня альдостерона в крови при ХСН отмечается не столько вследствие активации РААС и увеличения его выработки, сколько из-за нарушения уровня его регуляции.

Ещё в 70-х гг. в своих работах академик Кукес В.Г. показал, что нарастание концентрации альдостерона в плазме крови у больных ХСН связано с падением его метаболического клиренса, в то время как секреция альдостерона колебалась в пределах нормы. Было доказано, что повышение концентрации альдостерона связано не с повышением его секреции, а снижением интенсивности процессов метаболизма. Система цитохрома P450 3A4, наряду с участием в биотрансформации ксенобиотиков, осуществляет регуляцию уровня альдостерона. Определение активности CYP3A4 является важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС. Так, например, индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4 при совместном приеме с субстратом данного изофермента будут изменять фармакологические характеристики этого субстрата. Принцип установления активности CYP3A4 в организме человека заключается в определении концентрации в крови или других биологических жидкостях метаболита, образующегося из какого-либо вещества исключительно под действием CYP3A4. Такие вещества являются маркерными субстратами. В зависимости от субстрата методы определения активности изофермента CYP3A4 делятся на инвазивные и не инвазивные. В инвазивных методах в качестве субстратов используются эритромицин, лидокаин, нифедипин, дапсон, мидозалам. В большинстве из этих тестов, ЛС, являющееся маркерным субстратом, вводится перорально (оценивается суммарная активность CYP3A4

как в гепатоцитах, так и в энтероцитах) или внутривенно (оценивается суммарная активность CYP3A4 исключительно в гепатоцитах). Через определенное время в крови определяется концентрация метаболита маркерного субстрата, или, в определенных случаях и самого ЛС. В 2002 году Кашаевой О.В. было подтверждено, что повышение концентрации альдостерона в плазме крови объяснялось не повышением его секреции, а снижением интенсивности процессов метаболизма в печени, по динамике MEGX. Однако спустя 10 лет использования этого метода исследования активности CYP3A4 обнаруживаются ее явные недостатки. Необходимость внутривенного введения лидокаина сопряжена с высоким риском развития аллергических реакций и аритмогенных эффектов. Необходимость как минимум, двукратного забора крови из вены не является простой технически выполнимой процедурой и не повышает комплаентность пациентов. Тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения. Само вещество - моноэтилглицинксилидид (MEGX) может образовываться из лидокаина под влиянием не только CYP3A4, но и CYP1A2, а значит, полученные значения отражают суммарную активность двух изоферментов цитохрома P450, а не только CYP3A4, следовательно, метод не обладает достаточной специфичностью.

В связи с этим более перспективны, на наш взгляд неинвазивные методы оценки активности CYP3A4. В этих случаях активность CYP3A4 определяют по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, которые образуются только под действием CYP3A4, что исключает необходимость введения какого-либо ЛС, а значит, делает метод на 100% безопасным для пациента. В качестве такого неинвазивного субстрата используется кортизол – стероидный гормон коры надпочечников. Оценка активности CYP3A4 может проводиться по отношению концентрации 6β-гидроксикортизол/кортизол, т.к. 6β-гидроксикортизол образуется из кортизола исключительно под действием CYP3A4. Так как кортизол и его метаболит выводится почками, на анализ берут не плазму крови, а мочу, что значительно упрощает процедуру отбора биоматериала. В данном случае используются образцы утренней мочи, т.к.

концентрация кортикостероидов с утра самая высокая. Моча собирается в пластмассовые пробирки, допускается замораживание мочи. Ко всему прочему преимуществом теста является также возможность сбора биоматериала в домашних условиях. Концентрация отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче определяется методом жидкостной хроматографии, как наиболее чувствительным и селективным, и широко используемым для данных целей. Низкие значения отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол соответствуют низкой активности СУР3А4, а высокие – высокой. Таким образом, в нашей работе применялся высоко чувствительный и специфичный метод определения кортизола и 6 β -гидрокортизола в моче с помощью жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии с УФ-детектором и масс-детектором, разработанный Смирновым В.В., Савченко А.Ю. и Раменской Г.В [44].

Мы исследовали уровень активности СУР 3А4 цитохрома Р450 по отношению концентрации 6- β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6- β -гидрокортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. По данным нашего исследования отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями активности СУР 3А4 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Таким образом, более низкая активность СУР 3А4 соответствует более тяжелому течению ХСН. У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН Согласно критерию Стьюдента уровень активности СУР 3А4 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного

введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное повышение уровня активности CYP 3A4, по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН, получавшими стандартную терапию. Таким образом, резюмируя полученные данные можно сказать, что этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) является индуктором CYP3A4 и оценка активности CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол в динамике позволяет судить о тяжести течения и прогнозе ХСН.

Мы сопоставили активность CYP 3A4 с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов I, II, III ФК ХСН. Высокая степень обратной корреляции между активностью CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол и уровнем BNP обусловлена связью метаболической активности печени с концентрацией BNP в плазме крови у пациентов с ХСН. У пациентов с более низкой активностью CYP 3A4 цитохрома P450 более высокая концентрация BNP в плазме крови.

Мы сопоставили активность CYP 3A4 с уровнем альдостерона у пациентов I, II, III ФК ХСН. Высокая степень обратной корреляции между активностью CYP3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол и уровнем альдостерона обусловлена связью метаболической активности печени с концентрацией альдостерона в плазме крови у пациентов с ХСН. Результаты нашей работы свидетельствуют о более низкой активности CYP 3A4 цитохрома P450 у пациентов с более высокой концентрацией альдостерона в плазме крови. Учитывая высокую степень обратной корреляции между активностью CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол и уровнем альдостерона, оценка активности CYP 3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол в динамике позволяет судить о тяжести течения и прогнозе ХСН. Полученные данные подтверждают связь повышения

концентрации альдостерона в крови со снижением его метаболизма в печени. Таким образом, показатель активности CYP3A4 цитохрома P450 по отношению концентрации 6- β -гидроксикортизола к концентрации кортизола (6- β -гидроксикортизол/кортизол) является чувствительным маркером функции печени и индикатором тяжести течения ХСН. Так как 90% альдостерона метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450 3A4, а у пациентов с ХСН эффект первого прохождения нарушен, повышение концентрации альдостерона связано прежде всего с нарушением метаболической функции печени.

Активность CYP3A4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, т.е. при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности (различных функциональных классов по NYHA) [64,87]. Развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является обратимым процессом. При снижении парциального давления кислорода в крови, уменьшается сатурация, приводящая к повышению парциального давления углекислого газа, что способствует ускорению синтеза в эритроцитах 2,3-ДФГ с повышением его концентрации и развитием или усугублением процесса гипоксии.

Мы исследовали уровень парциального давления кислорода в крови (PaO_2) у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями PaO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Таким образом, более низкий уровень PaO_2 соответствует более тяжелому течению ХСН. У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaO_2 во

второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное повышение уровня PaO_2 .

Мы исследовали уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SO_2) у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями SO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Таким образом, более низкий уровень SO_2 соответствует более тяжелому течению ХСН. У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень SO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) выше, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное повышение уровня SO_2 .

Мы исследовали уровень парциального давления углекислого газа в крови (PaCO_2) у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями PaCO_2 у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень PaCO_2 во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное снижение уровня PaCO_2 .

Мы исследовали уровень 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. У пациентов I ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.

ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН согласно критерию Стьюдента уровень 2,3-ДФГ во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное снижение уровня 2,3-ДФГ, регулирующего диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород. За счёт усиления диссоциации оксигемоглобина медикаментозным путём можно значительно увеличить отдачу кислорода кровью в капиллярах. В связи с этим большое значение имеет применение лекарственных средств, активирующих синтез 2,3-ДФГ, и как следствие - повышающих парциальное давление кислорода в крови и увеличивающих сатурацию, в частности этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Для оценки возможности повышения эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН при помощи добавления к стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) и оказания благоприятного влияния препарата на клиническое состояние пациентов мы проводили 6-ти минутный тест с ходьбой у пациентов с I, II и III ФК ХСН при приёме стандартной терапии и через семь дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии. Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между расстояниями, пройденными за 6 минут, у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса на фоне приёма стандартной терапии.

У пациентов I ФК ХСН в подгруппе после семидневного внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) 4 человека (26,67%) перешли из I ФК в 0 ФК ХСН, 11 человек (73,33%) остались в I ФК согласно своему клиническому состоянию. В то время как в подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии только 2 человека (13,3%)

перешли из I ФК в 0 ФК ХСН и 13 человек (86,7%) остались в I ФК согласно своему клиническому состоянию.

У пациентов II ФК ХСН в подгруппе после семидневного внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) 6 человек (40%) перешли из II ФК в I ФК ХСН, 9 человек (60%) остались во II ФК согласно своему клиническому состоянию. В то время как в подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии только 3 человека (20%) перешли из II ФК в I ФК ХСН, 11 человек (73,3%) остались во II ФК, 1 человек (6,7%) перешёл из II ФК в III ФК ХСН согласно своему клиническому состоянию.

У пациентов III ФК ХСН в подгруппе после семидневного внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) 5 человек (33,3%) перешли из III ФК в II ФК ХСН, 10 человек (66,7%) остались в III ФК согласно своему клиническому состоянию. В то время как в подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии только 3 человека (20%) перешли из III ФК в II ФК ХСН, 10 человек (66,7%) остались в III ФК, 2 человека (13,3%) перешли из III ФК в IV ФК ХСН согласно своему клиническому состоянию.

Таким образом, мы доказали, что при применении антиоксиданта Этоксидола на фоне стандартной терапии у пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается достоверное ($p < 0,05$) повышение толерантности к физической нагрузке и у большего количества пациентов происходит переход в более лёгкий ФК ХСН согласно своему клиническому состоянию. Следовательно, добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) к стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность персонализированной терапии пациентов с ХСН и оказывает благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования, у пациентов с ХСН наблюдается снижение активности СYP3A4 что хорошо видно по изменению отношения 6-β-гидрокортизол/кортизол. Эти изменения коррелируют с тяжестью ХСН, как по клиническим данным, так и по уровню биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона, что подтверждается наличием корреляционной связи между уровнями активности СYP3A4 и биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) ($r = -0,958$, $p < 0,001$) и альдостерона ($r = -0,812$ соответственно, $p < 0,001$) у пациентов I-III ФК.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней активность СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол достоверно повышается, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I-III ФК ХСН.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшаются показатели газообмена. Достоверно повышаются уровни парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и уровни насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и достоверно снижаются уровни P_{aCO_2} и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I-III ФК ХСН.

Выявленные изменения биохимических маркеров ХСН и газового обмена сопровождались изменениями показателей клинической эффективности лечения пациентов с I-III ФК ХСН.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается снижение активности СYP3A4 в зависимости от ФК ХСН и коррелирует с уровнями биомаркера ХСН - мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона (коэффициент корреляции $r = -0,958$ и $r = -0,812$ соответственно, $p < 0,001$).
2. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к повышению активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол у пациентов I, II и III ФК ХСН.
3. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к снижению уровня биомаркёра ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона.
4. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к улучшению показателей газообмена. Повышается уровень парциального давления кислорода (PaO_2) и уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2), снижается уровень $PaCO_2$ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.
5. Включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней в схему стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность терапии пациентов I, II и III ФК ХСН. Доказано, что в группе пациентов, получавших антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно (χ^2 квадрат = 6,063, $p = 0,04$) большее количество пациентов - 33,3% перешли в более лёгкий ФК, по сравнению с 17,8% в группе пациентов, находившихся на стандартной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов I, II и III ФК ХСН для проведения эффективной терапии заболевания необходимо оценивать уровень активности CYP3A4 для подбора персонализированной терапии.
2. Рекомендуется включение в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней.
3. Для контроля эффективности антиоксидантной терапии рекомендовано определять уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурацию – SO_2), концентрацию альдостерона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственное средство

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

САД – систолическое артериальное давление

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния при ХСН

6-Б-КГ – 6-бета-гидрокортизол

ЭКГ – Электрокардиограмма

Эхо-КГ – Эхокардиография

2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат

А-V-блокада – атриовентрикулярная блокада

BNP – мозговой натрийуретический пептид

СУР 3А4 - цитохром Р450 3А4

MEGX – моноэтилглицинсилидид

НУНА – Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

РO₂ – парциальное давление в крови кислорода

РСО₂ – парциальное давление в крови углекислого газа

SO₂ – сатурация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева Е. Г., Маленкова В. Ю., Фролова Е. В. / Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике // Медицинский альманах. 2011.(16):51–4.
2. Бабанская Е. Б., Меньшикова Л. В., Дац Л. С. / Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе иркутске // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012.(5–1):25–8.
3. Баранова Е.И., Большакова О.О., Беркович О.А. / Блокада альдостерона – новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2008.14(3): 203–9.
4. Байшукурова А.К. / Образование 2,3-ДФГ в эритроцитах при экспериментальных воздействиях, изменяющих условия транспорта кислорода // дисс. к.б.н., Ленинград. 1983. с.135
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. / Медикаментозные пути улучшения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью // – М.: Инсайт, 1997. – 77с.
6. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. / Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2011.12(2):63–8.58
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии // – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.432 с.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. / Принципы рационального лечения сердечной недостаточности // – М.: «Медиа Медика», 2000. –266 с.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. / Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2003.43 (10):11–22.

10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. / Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) // Журнал Сердечная недостаточность. 2001. 2 (2):84–91.
11. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. / Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006.7(3):3-7.
12. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. / Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006.7(3):3-7.
13. Виноградов А.В. / Мочегонные средства в клинике внутренних болезней // – М.: Медицина, 1969. – 151 с.
14. В. Кукес, Д. Сычев, В. Раменская и др. / Оценка активности изофермента цитохрома Р450 3А4 (СYP3A4) как реальная возможность персонализации фармакотерапии // Врач. 2008. № 3 С. 13-19
15. ВОЗ. Информационный бюллетень № 317. Январь 2015 г.
16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов). Доступно на: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>.
17. Кашаева О. В. / Состояние метаболической функции печени и оптимизация фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. // — М., 2002. 19 с.
18. Катцунг Бертрам Г. / Базисная и клиническая фармакология // – С-Пб.- Невский Диалект // 1998. Т 1. С. 73-86
19. Козиолова Н. А., Никонова Ю. Н., Шилова Я. Э. и др. / Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы

- фибрилляции предсердий // Журнал Сердечная Недостаточность. 2013. 14(1):14–21. DOI:10.18087/rhfj.2013.1.1806
20. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И. В. / Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. 2007. №1. С.29-47.
21. Лопатин Ю.М. / Совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ при ХСН: позиция «За» // Журнал Сердечная Недостаточность. 2003. 4 (19):149–152.
22. Лукьянова Л.Д. / Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник Росс. Акад. Мед. наук. 1999. №3. С.18-25.
23. Лукьянова Л.Д. / Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. М. 2002. С. 22-34.
24. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. / Антигипоксанты: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакология. 1998. 61(4). С. 72-79.
25. Мануйлов В.Г., Лучкевич В.С., Румянцев А.П. и др. / Основы научнолитературной работы в медицине // С-Петербург: СПб ГМА им. И.И. Мечникова 1996;125.
26. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. / Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертонией и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2005. 6 (33):204–208.
27. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. / Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)
28. Мареев В.Ю. / Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие аспирина с основными средствами лечения декомпенсации // Журнал Сердечная Недостаточность. 2003. 4 (19):153–157.
29. Мареев В.Ю. / Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? // Сердце. 2002.1 (4):161–168.

30. Мареев В.Ю. / Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента в лечении больных с коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года // Кардиология. 2003. 42 (12):3–10.
31. Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю. Л. / Кудесан в лечении больных сердечной недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК // Журнал Сердечная Недостаточность. 2016.17(4):236–49. DOI:10.18087/rhfj.2016.4.2257
32. Маррел Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. /Биохимия человека: Т. 2, Пер. с англ. // М.: Мир. 2004.
33. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В. и др. / Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов Р450 3А4 и 2С9 - биологически активными соединениями // Молекулярная медицина. 2013. №5. с. 49-53
34. Метаболизм лекарственных препаратов. Под редакцией акад. РАМН, проф. Кукеса В.Г., член-корр. РАМН, проф. Фисенко В.П.. М. Палея-М. 2001. С. 5-28, 52-64, 91-96.
35. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю. / Лечение хронической сердечной недостаточности // М. Медицина. 1985. с.207
36. Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. / Клинические, гемодинамические и нейрогормональные эффекты дигоксина у больных ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. 2000.1 (1):26–30.
37. Неговский В.А., Золотокрылина Е.С. / Постреанимационная болезнь // М.Медицина.1987.с.480.
38. Отделенов В.А., Смирнов В.В., Дмитриев А.В. и др. / Влияние этилметилгидроксипиридина малата на активность СYP3A4: комплексный подход к оценке влияния на систему биотрансформации лекарственных средств // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2013. Том 3. С. 30-36

39. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. / Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2016. 17(6):299–305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239
40. Раменская Г. В. / Хроматографическое определение лекарственных средств и их метаболитов для фенотипирования изоферментов цитохрома P450 // Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал — 2005. Т. 39. № 2. С. 53–56.
41. РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2016 Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC) При участии: Ассоциации Сердечной Недостаточности (АСН) в составе ESC // Российский кардиологический журнал 2017. 1 (141) С. 7–81 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
42. Рядовой Г.В. / Содержание 2,3-ДФГ и его влияние на сродство к гемоглобину кислорода у больных после операции на открытом сердце // Анестезиология и реаниматология. 1990. №5 с. 31-34
43. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. / Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. 1998. №2. С. 50-55.
44. Смирнов В.В., Савченко А.Ю., Раменская Г.В. / Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидроксикортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4 // Биомедицина. 2010. №4. С.56-60
45. Смирнова Е. А. / Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области // Российский кардиологический журнал. 2010. №2 с.78–83.
46. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. А. и др. / Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени // Медицинская наука и образование Урала. 2015. 16(4):32–4.

47. Столярова В.В. / Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. и клин.фармакология. 2001.64 (6).С.31-33.
48. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В. и др. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова // М.: Гэотар Медиа, 2007. 248 с.
49. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. / Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Современные технологии в медицине // 2013.5(2):38–46.
50. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. / Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006.7(3):112–5.
51. Фомин И. В. / Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016.(8):7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7 13
52. Фомин И. В. / Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. с. 7–77.
53. Шакирова Р. М., Галявич А. С., Камалов Г. М. / Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность. 2005. 6(2):72–3.
54. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

55. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG et al. / Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study // *Med J Aust* 2006. 184:151–154
56. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA et al. / Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2005.46 (3):497–504.
57. Akera T, Baskin SI, Tobin T, Brody T.M. / Ouabain: temporal relationship between the inotropic effect and the in vitro binding to, and dissociation from, $(Na^{++} K^{+})$ – activated ATPase // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1973. 277 (2):151–162.
58. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM et al. / Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. // *J Am Coll Cardiol*. 1998.31 (2):419–425.
59. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. / The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // *N Engl J Med*. 1995.332 (2):80–85.
60. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J et al. / The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure // *J Am Coll Cardiol* 2014.63:1123–1133.
61. Anker SD, Colet JC, Filippatos G et al. / Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia // *European Journal of Heart Failure*. 2009.11(11):1084–91. DOI:10.1093/eurjhf/hfp140
62. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002. 324 (7329):71–86.
63. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1983.2 (4):755–763.
64. Archakov A., Bachmanova G. / *Cytochrome P450 and Active Oxygen*, Taylor and Francis // London. 1990. P.105

65. Bank AJ, Kubo SH, Rector TS et al. / Local forearm vasodilation with intra-arterial administration of enalaprilat in humans // *Clin Pharmacol Ther.* 1991.50 (3):314–321
66. Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE et al. / Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Circ Heart Fail.* 2013. 6 (2):166–173.
67. Bavishi C, Khan AR, Ather S. / Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis // *Int J Cardiol* 2015.188:99–101.
68. Berkowitz D. The differential diagnosis of coronary artery disease and gastrointestinal disorders // *Am J Cardiol.* 1963. Sep.12:354-7.
69. Böhm M, Borer J, Ford I et al. / Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study // *Clin Res Cardiol* 2013.102:11–22.
70. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. / Short-and long-term effects of early fasinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fasinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party // *Am Heart J.* 1998.136 (2):213–225.
71. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. / Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N Engl J Med.* 2001.345 (12):861–869.
72. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. / Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2004.351 (20):2058–2068.
73. Brown EG, Cheu PH, MacLean A et al. / Effects of fasinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis // *Am J Cardiol.* 1995.75 (8):596–600.
74. Brown N.J. / Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis // *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 459–69.
75. Butler J, Fonarow GC, Zile MR et al. / Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions // *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.

76. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. / National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries // 1998–2008. JAMA. 2011.306 (15):1669–1678.
77. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. / PEP–CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP–CHF) study // Eur Heart J. 2006.27 (19):2338–2345.
78. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. / Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial // Lancet. 2003.362 (9377):14-21.
79. Cohn Jn, Johnson G, Ziesche S et al. /A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // N Engl J Med. 1991;325 (5):303–310.
80. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. / Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // N Engl J Med. 1984.311 (13):819–823.
81. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. / Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group // Circulation 1997.96:856–863.
82. David D, Jallad N, Germino W et al. / A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough // Am J Ther. 1995.2 (10):806–813.
83. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. / ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur J Heart Fail 2008.10:933–989.
84. Dickstein K, Kjekshtus J / OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. 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 // Lancet. 2002.360 (9335):752–760.
85. Digitalis Investigation Group / The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // N Engl J Med 1997. 336:525–533.
 86. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA et al. / Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective // J Am Coll Cardiol. 2009.54 (18):1695–1702
 87. du Souich P, Fradette C. / The effect and clinical consequences of hypoxia on cytochrome P450, membrane carrier proteins activity and expression // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 Sep;7(9):1083-100. doi: 10.1517/17425255.2011.586630.
 88. Eldesoky E. S., Mohamed H. O., Farghaly W. M. et al. / Study of urinary 6beta-hydroxycortisol/cortisol ratio in spot urine sample as a biomarker of 3A4 enzyme activity in healthy and epileptic subjects of Egyptian population // Pharmacol Res. 2005, jun; 51 (6): 575–580.
 89. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD investigators // N Engl J Med. 1992. 327 (10):685–691.
 90. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators // N Engl J Med. 1991. 325 (5):293–302.
 91. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // Lancet. 1993;342 (8875):821–828.
 92. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // N Engl J Med. 1987;316 (23):1429–1435
 93. Faris R, Flather M, Purcell H et al. / Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int J Cardiol 2002.82:149–158.

94. Faris RF, Flather M, Purcell H et al. / Diuretics for heart failure // Cochrane Database Syst Rev 2012.2:CD003838.
95. Felix CA, Walker AH, Lange BJ et al. / Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia // Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Oct 27. 95(22):13176-81
96. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS et al. / Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings // Circulation. 1989;80 (1):65–77.
97. Ferrari R. / Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study // Arch Intern Med. 2006;166 (6):659–666.
98. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. / Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. 2005;26 (3):215–225.
99. Flockhart DA. / Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table // Indiana University School of Medicine (2007)
100. Fotino A.D., Thompson-Paul A.M., Bazzano L.A. / Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis // American Journal of Clinical Nutrition. 2013;97(2):268–75. DOI:10.3945/ajcn.112.040741
101. Fox KM. / Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. 2003;362 (9386):782–788
102. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. / Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation // 1990; 82 (5):1724–1729.
103. Freeman JV, Reynolds K, Fang M et al. / Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study // Circ Arrhythmia Electrophysiol 2015; 8:49–58.

104. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS et al. / The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure // *Br J Gen Pract.* 2006; 56(526):327–33.
105. Gaffney TE, Braunwald E / Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure // *Am J Med.* 1963;34: 320–324.
106. Galteau M. M., Shamsa F. / Urinary 6beta-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2003, dec; 59 (10): 713–733.
107. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. / Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure *JAMA* // 1995. 273 (18):1450–1456.
108. Garg R, Yusuf S. / Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA* 1995. 273:1450–1456.
109. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM et al. / A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 // *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
110. Ghali JK; Piña IL; Gottlieb SS et al. / Metoprolol CR/XL in Female Patients with Heart Failure Analysis of the Experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT–HF) // *Circulation.* 2002;105 (13):1585–1591.
111. Gheorghiade M, Ferguson D. / Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? // *Circulation.* 1991;84 (5):2181–2186.
112. Gheorghiade M , Shah AN, Vaduganathan et al. / Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives // *Heart Fail Clin* 2013;9:285–290, v–vi.

113. Giles TD, Katz R, Sullivan JM et al. / Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 1989;13 (6):1240–1247.
114. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet*. 1994;343 (8906):1115–1122.
115. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. / Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group // *Circulation* 1991. 83:52–60.
116. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. / Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. // *Lancet*. 2003;362 (9386):772776.
117. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. / Comparison of the pharmacokinetics of fosinopril with enalaprilat and lisinopril in patients with CHF and chronic renal insufficiency // *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49 (1):23–31.
118. Guengerich FP / Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 IIIA4 by gestodene // *Chem Res Toxicol*. 1990 Jul-Aug;3(4):363-71.
119. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. / Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 1992;20 (7):1549–1555.
120. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. / Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure // *Int J Cardiol*. 2003;88 (2–3):207–214.
121. Higgins CB, Vatner SF, Braunwald E. / Postprandial redistribution of regional blood flow at rest and during exercise in conscious dogs with experimental heart failure // *Am J Cardiol*. 1974 Sep;34(3):318-324.

122. Hinchliffe E, Carter S et al. / Quantitation of aldosterone in human plasma by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; Jan 15: 19-23.
123. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB et al. / Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75 (5):1202–1212.
124. Izzo JL Jr, Gradman AH / Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure // *Med Clin North Am.* 2004;88 (5):1257–1271.
125. Jarvis M. / Ultra-Sensitive Analysis of Aldosterone in Serum Using the AB SCIEX Triple Quad™6500 LC/MS/MS System // Available from: http://www.absciex.com/Documents/Downloads/Literature/6500_Aldosterone.pdf.
126. Jones CG, Cleland JG. / Meeting report: the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies: Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure // *Eur J Heart Fail.* 1999;1 (4):425–431.
127. Johnston D, Duffin D. / Drug-patient interactions and their relevance in the treatment of heart failure // *Am J Cardiol.* 1992 Oct 8;70(10):109C-112C.
128. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. / Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study // *N Engl J Med.* 2004. 351 (6):543–551.
129. Kindsvater S, Leclerc K, Ward J. / Effects of coadministration of aspirin or clopidogrel on exercise testing in patients with heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am J Cardiol.* 2003;91 (11):1350–1352.
130. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA / Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review // *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015. 35:823–837.
131. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. / Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
132. Kleber FX, Doering W. / Prognosis of mild chronic heart failure: effects of the ACE inhibitor captopril // *Herz.* 1991;16 Spec No 1:283–293.

133. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. / A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // *N Engl J Med*. 1995. 333 (25):1670–1676.
134. Konstam MA, Neaton J D, Dickstein K et al. / Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2009;374 (9704):1840–1848.
135. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. / Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach // *J Am Coll Cardiol*. 2010;56 (5):392–406.
136. Kukes, V.G., Grachev, S.V., Sychev, D.A., Ramenskaya, G.V. / Metabolism of drugs. Scientific bases of personal medicine: A guide for medical practitioners // Moscow: GEOTAR Media; 2008.
137. Langenickel TH , Tsubouchi C, Ayalasomayajula S et al. / The effect of LCZ696 on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12.
138. Lewis DF, Dickins M, Eddershaw PJ et al. / Cytochrome P450 substrate specificities, substrate structural templates and enzyme active site geometries // *Drug Metabol Drug Interact*. 1999;15(1):1-49
139. Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. / Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency // *Clin Chem*. 1997 Feb;43(2):254-66.
140. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F et al. / Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis // *Eur J Heart Fail* 2012.14:681–695.
141. Li X, Qi Y, Li Y et al. / Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Circ Heart Fail*. 2013;6 (2):156–165.

142. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB et al. / Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine // Clin Pharmacol Ther. 1997 Sep;62(3):248-60.
143. Lucas M, Kimmig M, Karalis G. / Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials // Lipid Insights 2013;6:13–20.
144. Mac Fadyen RJ, Lees KR, Reid JL. / Differences in first-dose response of angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure // Br Heart J. 1991;66 (3):206–211.
145. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. / Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients With Heart Failure Not Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors // J Am Coll Cardiol. 2002;40 (8):1414–1421.
146. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288 (23):2981–2997.
147. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA et al. / Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics // Eur Heart J 2013;34:886–893.
148. Mareev V, Lopatin Yu, Pervez Gh. / Possible mechanisms of positive beta-blocker effects in the treatment of dilated cardiomyopathy // Eur Heart J. 1993;14:94
149. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG et al. / Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival // Arch Intern Med. 2001;161 (2):165–171.
150. Massie B. / Final results of the warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure (WATCH): a randomized comparison of warfarin, aspirin and clopidogrel // J Card Fail. 2004;10 (2):101–112.

151. McKelvie RS, Rouleau J-L, White M et al. / Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure // *Eur Heart J*. 2003;24 (19):1727–1734.
152. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. / Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators / *Circulation*. 1999;100 (10):1056–1064.
153. McMurray J. / Clinical practice. Systolic heart failure // *N Engl J Med*. 2010. 362 (3):228–238
154. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. / Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM–Added trial // *Lancet*. 2003;362 (9386):767–771.
155. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. / PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N Engl J Med* 2014.371:993 –1004.
156. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. 1999;353 (9169):2001–2007.
157. Messaoudi S., Azibani F., Delcayre C. et al. / Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure // *Moll Cell Endocrinol* 2012; 350: 266–72.
158. Meyer JM., Rodvord KA. / Drug biotransformation by the cytochrome P450 enzyme system // *Infect Med*. -1996; 13 (6): 452,459,463-464,523.
159. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM et al. / RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study // *Eur J Heart Fail* 2013. 15:1311–1318.
160. Navookarasu NT, Rahman A, Abdullah I et al. / First-dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in chronic cardiac failure: a Malaysian experience. // *Int J Clin Pract*. 1999;53 (1):25–30.

161. Negro A, et al. / Liquorice-induced sodium retention. Merely an acquired condition of apparent mineralocorticoid excess? A case report // *Ann Ital Med Int* 2013; 15(4): 296–300
162. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. / Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // *Am J Cardiol*. 1997;79 (2):115–119.
163. NSAIDs and heart failure. *Prescrire Int*. 2001;10 (56):182–183.
164. Ouyang A-J , Lv Y-N, Zhong H-L et al. / Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation // *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
165. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al, for the U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group / The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N Engl J Med*. 1996. 334 (21):1349–1355.
166. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. / Effect of Amlodipine on the Survival of Patients with Severe Chronic Heart Failure Due to a Nonischemic Cardiomyopathy. // *JACC: Heart Failure*. 2013;1(4):308–14. DOI:10.1016/j.jchf.2013.04.004
167. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. / Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N Engl J Med*. 2001. 344 (22):1651–1658.
168. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. / Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 1987;10 (4):837–844.
169. Packer M, Lee WH, Medina N et al. / Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure // *Ann Intern Med*. 1987;106 (3):346–354.
170. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. / ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure // *Circulation* 1999. 100:2312–2318.

171. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. / Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // N Engl J Med. 2003;349 (20):1893–1906.
172. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH / Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials // Heart. 2012;98 (23):1693–700.
173. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. / Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. // Eur J Heart Fail. 2006;8 (3):295–301.
174. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. / Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // Lancet. 2000;355 (9215):1582–1587.
175. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. / Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N Engl J Med. 2003;348 (14):1309–1321
176. Pitt B, White H, Nicolau J et al. / Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J Am Coll Cardiol. 2005;46 (3):425–431
177. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S. et al. / Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017ж. (1):7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
178. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. / Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency // European Heart Journal. 2015;36(11):657–68.
179. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. / Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. 2003;362 (9377):7–13.

180. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N Engl J Med*. 1998;339 (19):1349–1357.
181. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // *Lancet*. 1997;349 (9049):375–380
182. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. / Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure // *JAMA*. 2003;289 (7):871–878.
183. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. / ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
184. Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ et al. / Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency // *Clin Pharmacokinet*. 1991;20(5):420–427.
185. Silvestre J., Heymes C., Abdesalam O. et al. / Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis // *Circulation* 1999; 99 (20): 2694–701
186. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. / Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials // *J Am Coll Cardiol*. 2003;41 (9):1529–1538
187. Sherlock S, Dick R, Van Leeuwen DJ. / Liver biopsy today. The Royal Free Hospital experience // *J Hepatol*. 1985;1(1):75-85.
188. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.

189. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A et al. / Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial // *Circulation*. 1998. 98 (8):757–765.
190. Stewart S, Jenkins A, Buchan S et al. / The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK // *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
191. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. / How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? // *J Card Fail*. 2004;10 (4):297–303.
192. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. / Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet* 2010;376:875–885.
193. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. / Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study // *J Am Coll Cardiol*. 2012;59 (18):1598–1603.
194. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. / Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2008. 372:1223–1230.
195. Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, Stowasser M. / Measurement of Aldosterone in Human Plasma by Semiautomated HPLC–Tandem Mass Spectrometry // *Clinical Chemistry* June 2009; 55(6): 1155–62
196. Taylor PJ, Rosendal SP, Coombes JS et al. / Simultaneous measurement of aldosterone and cortisol by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to dehydration–rehydration studies // *Journal of Chromatography B* 2010; 878: 1195–8.
197. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. / Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review // *Lancet*. 2002;360 (9339):1037–1043.
198. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353 (9146):9–13.

199. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
200. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J*. 1998;19 (3):481–489.
201. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
202. Tokola O., Pelkonen O., Karki N.T., Luoma P. / Hepatic drug-oxidizing enzyme systems and urinary D-glucaric acid excretion in patients with congestive heart failure // *Br J Clin Pharmacol*. 1975 Oct; 2(5):429-36.
203. Tsuyuki R, Yusuf S, Rouleau J et al. / Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study // *Can J Cardiol*. 1997;13 (12):1166–1174.
204. Turpeinen U, Hämäläinen E, Sterman UH. Determination of aldosterone in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J of Chromatog B* 2008; 862(1–2): 113–8.
205. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B et al. / Randomized, doubleblind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction // *Circ Heart Fail*. 2010;3 (3):347–353.
206. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH / Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
207. Van den Noort N. / The development of an automated online XLC-MS/MS method for the determination of aldosterone in blood plasma // Amsterdam: UMCG; 2013.
208. Van Der Gugten JG, Crawford M, Grant RP, Holmes DT / Supported liquid extraction offers improved sample preparation for aldosterone analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry // *J Clin Phthol* 2012; 65: 1045–8.

209. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM et al. / RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med* 2010.362:1363–1373.
210. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. / Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators // *J Am Coll Cardiol*. 1997.29 (2):229–236.
211. Vepsalainen S, Helisalmi S, Mannermaa A, et al. / Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.80:1268–1270.
212. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A et al. / Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? // *Eur Heart J* 2015.36:902–905.
213. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. / Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group // *Lancet*. 1993;342 (8885):1441–1446.
214. Wang J-Q, Wu G-R, Wang Z et al. / Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies // *Heart, Lung and Circulation*. 2014. 23(2):105–113. DOI:10.1016/j.hlc.2013.07.012
215. Wang TJ. / Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community // *Circulation* 2003.108:977–982.
216. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. / Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Lancet* 2015;385:2363–2370.
217. Wildt, de SN, Kearns GL et al. / Cytochrome P450^h 3A: ontogeny and drug disposition// *Clin Pharmacokinet* 1999. 37(6): 485-505.
218. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. / Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed

- by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // *Circulation*. 2005;112 (16):2426–2435.
219. Williams J.S., Williams G.H. / 50th anniversary of aldosterone // *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88: 2364–72.
220. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA et al. / Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction // *Journal of Cardiac Failure*. 2000.6(3):194–200. DOI:10.1054/jcaf.2000.9676
221. Yamashita K, Okuyama M, Nakagawa R, et al. / Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry of corticosteroids// *J of Chromatogr A* 2008.1200(2):114-21.
222. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL / Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain // *Brain Res* 2001. 919:115–121.
223. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. / Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial // *Lancet*. 2003.362 (9386):777–781.
224. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. / Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med*. 2000.342 (3):145–153.
225. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. / Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) // *Circulation*. 2000.102 (22):2700–2706.
226. Zannad F, Chati Z, Guest M et al. / Differential effect of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate CHF // *Am Heart J*. 1998.136 (4 Pt 1):672–680.
227. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. / Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *N Engl J Med*. 2011;364 (1):11–21.
228. Zelis R, Nellis SH, Longhurst J et al. / Abnormalities in the regional circulations accompanying congestive heart failure // *Prog Cardiovasc Dis*. 1975 Nov-Dec.18 (3):181-99.

229. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. / Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data // BMJ 2015.351:h4451.
230. Zuber R, Anzenbacherová E, Anzenbacher P / Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism // J Cell Mol Med 2000. 6:189–198