

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ДИУРЕТИКА НОЛАКСЕН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х., Ибакова Ж.О., Конысбекова А.У.  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1].

Развитие наиболее значимых ССЗ в последние годы рассматривается с позиции сердечно-сосудистого континуума, согласно предложенной в 1991 году концепции V.J. Dzau и E.Braunwald [2]. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминальной сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [3].

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических механизмов развития и прогрессирования органных повреждений [4]. Среди них центральная роль принадлежит активации ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно–сосудистого континуума, а в стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) именно РААС становится основной мишенью современной фармакотерапии, направленной на улучшение продолжительности жизни больных и на повышение ее качества [3].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012г. три нейрогуморальных антагониста РААС – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости ИАПФ), бета-адреноблокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР) являются фундаментально важными в модификации течения систолической сердечной недостаточности (класс доказанности I, уровень A) и должны рассматриваться для назначения каждому пациенту [5].

В рекомендациях указано, что ИАПФ и бета-блокаторы рекомендованы всем пациентам с ФВ<40% для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и риска преждевременной смерти (класс доказанности I, уровень A) [5].

В свою очередь антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендованы всем пациентам с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности (II-IV класс по NYHA), ФВ≤35%, несмотря на терапию ИАПФ (или БРА при непереносимости ИАПФ) или бета-блокаторами для

снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и риска преждевременной смерти (класс доказанности I, уровень A) [5].

При этом следует отметить, что, если применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ, БРА и бета-блокаторы) завоевало самые прочные позиции не только в лечении ХСН, но и почти во всех областях кардиологической фармакотерапии, то значимость блокады другого важнейшего компонента РААС – альдостероновой системы – в патогенезе событий сердечно-сосудистого континуума, особенно в его финальных стадиях – ХСН, нередко недооценивается медицинскими работниками и пациентами [6].

Повышение концентрации альдостерона при ХСН обусловлено, с одной стороны, гиперпродукцией этого гормона надпочечниками вследствие избыточной активации ренин-ангиотензинового звена РААС, с другой – нарушением инактивации альдостерона в печени.

До недавнего времени единственной точкой приложения альдостерона считались рецепторы, находящиеся в эпителии дистальных канальцев почек, а основным эффектом его – задержка натрия и воды и усиленная экскреция калия с мочой. Теперь же установлено, что рецепторы к альдостерону находятся также в неэпителиальных тканях: сосудах, сердце, головном мозге [7].

Альдостерон способен оказывать прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей.

Альдостерон также стимулирует образования ИАП-I, что способствует подавлению системы фибринолиза, развитию неспецифического воспаления с повреждением микроциркуляторного русла и последующим формированием интRESTИЦИАЛЬНОГО фиброза [8].

Задержка натрия и жидкости под влиянием альдостерона вызывает объемную перегрузку сердца, а инициируемый альдостероном фиброз миокарда существенно снижает компенсаторные возможности сердца (одновременно повышая риск развития угрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти) [6].

Среди других потенциально неблагоприятных эффектов альдостерона следует отметить способность активировать симпатическую нервную систему, снижать барорефлекторную чувствительность и стимулировать апоптоз кардиомиоцитов. Итогом этих патологических процессов является постепенное прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка.

Поэтому блокада альдостерона является одной из ключевых моментов патогенетической терапии ХСН. При этом доказано, что ни бета-блокаторы, ни ИАПФ или БРА, не влияют на альдостероновый обмен [9]. Для этого используют антагонисты минералокортикоидных рецепторов, к которым относят спиронолактон и эплеренон. В настоящее время в нашей стране доступно применение только спиронолактона.

Спиронолактон является неселективным конкурентным антагонистом минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов (синоним - антагонист альдостерона). Среди АМР спиронолактон является наиболее изученным в клинических исследованиях. Он конкурентно ингибирует чувствительные к альдостерону натриевые каналы в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона, тем самым вызывая экскрецию натрия и свободной воды и задержку калия, а также связывает рецепторы альдостерона в других тканях.

Установлено, что ежедневная доза спиронолактона 25 мг эффективно блокирует рецепторы альдостерона, а в более высоких концентрациях спиронолактон может ингибировать биосинтез альдостерона.

Ключевым доказательством, обосновывающим применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов являются результаты исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) с АРМ спиронолактоном у пациентов с тяжёлой СН [10].

В этом исследовании 1663 пациента с ФВ  $\leq 35\%$  и III ФК NYHA (с IV классом в течение последних 6 месяцев) были рандомизированы по назначению плацебо или спиронолактона в дозе 25–50 мг ежедневно дополнительно к стандартной терапии, включавшей ИАПФ, петлевые диуретики и/или дигоксин.

В исследование не включались пациенты с содержанием калия в сыворотке крови  $>5,0$  ммоль/л и концентрацией креатинина в сыворотке крови  $>2,5$  мг/дл. Средняя дозировка спиронолактона составила 27 мг/сут. Планируемая продолжительность исследования – 3 года. Основным критерием эффективности (первичная конечная точка) служила смертность от любых причин. Кроме того, оценивали влияние препарата на смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту госпитализаций, динамику ФК. По решению Наблюдательного комитета исследование было завершено досрочно после того, как была установлена значительно более низкая смертность в группе больных, принимавших спиронолактон, по сравнению с контрольной группой.

В частности, лечение спиронолактоном привело к 30% снижению относительного риска смерти и 35% снижению относительного риска госпитализации по поводу СН в течение 2 лет от начала лечения. Эти преимущества были дополнительными к уже достигнутыми на фоне стандартного лечения, включающего ИАПФ. Следует отметить, что в период проведения этого исследования бета-блокаторы широко не использовались для лечения СН и только 11% пациентов принимали данный класс препаратов.

Снижение абсолютного риска смертности (после 2 лет лечения) у пациентов с тяжёлой СН составило 11,4%, что соответствовало числу пациентов, которых необходимо пролечить – 9 (в течение 2 лет для предотвращения 1 смерти). Также существенно уменьшился общий риск смерти: вследствие прогрессирующей СН – на 36%, кардиальной смерти – на

31% и внезапной смерти – на 29%. Уменьшилось общее количество госпитализаций на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – на 35%. В группе плацебо состояние улучшилось у 33%, не изменилось – у 18% и ухудшилось – у 48% больных, в основной группе – у 41, 21 и 38% пациентов соответственно (признаком улучшения или ухудшения было изменение состояния больных по крайней мере на один ФК). Различия между двумя группами оказались статистически достоверными ( $p < 0,001$ ) [10, 11].

Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ИАПФ. Обращено было внимание на и то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного АД, поскольку не отмечено динамики АД. Также отсутствовала связь с увеличением диуреза.

Известно, что уровень образования коллагена, являющегося основным предиктором миокардиальной жесткости, коррелирует со степенью диастолической дисфункции ЛЖ и может быть важным предиктором последующей СН. В исследовании RALES установлено, что у пациентов с ХСН наблюдалось усиленное коллагенообразование, о чем свидетельствовало увеличение уровней серологических маркеров синтеза коллагена: содержания аминотерминального пептида проколлагена III типа (P3NP) и фрагментов проколлагена I типа (карбокситерминального пептида – P1CP и аминотерминального пептида – P1NP) [11].

В исследовании было выявлено, что плазменные уровни P3NP коррелировали с увеличением смертности и частоты повторной госпитализации. У больных с исходно повышенными плазменными уровнями P3NP в сравнении с пациентами с нормальным значением этого показателя относительный риск смерти составил 2,36 (95% ДИ от 1,34 до 4,18;  $p = 0,003$ ), а относительный риск смерти и/или госпитализации в связи с декомпенсацией СН – 1,83 (95% ДИ от 1,18 до 2,83;  $p = 0,007$ ). Через 6 мес терапии спиронолактоном наблюдалось значительное снижение плазменных уровней P3NP. При этом у пациентов в группе плацебо уровни P3NP либо не отличались от исходных, либо увеличивались, что свидетельствовало о прогрессирующем миокардиальном фиброзе.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Aldo-DHF (The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) было изучено влияние спиронолактона на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ – с наличием диастолической дисфункцией ЛЖ.

В исследование были включены 422 пациента с диастолической сердечной недостаточностью, которые получали спиронолактон в целевой дозе 25 мг/сут или плацебо в течение 12 месяцев. Превичными конечными точками были изменения диастолической функции левого желудочка и максимальная переносимость физической нагрузки по данным велоэргометрической пробы. В результате лечение спиронолактона привело

к значительному улучшению диастолической функции ЛЖ, но не влияло на переносимость к физическим нагрузкам. Кроме того, в группе спиронолактона выявлено обратное ремоделирование ЛЖ и уменьшение гипертрофии миокарда, снижение уровней NTproBNP в плазме [11].

Следует особо отметить, что при ХСН можно выделить два этапа применения спиронолактона. Первый этап – при декомпенсации, когда препарат используют в составе комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза, уменьшения задержки жидкости и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам. При этом применяются высокие дозы спиронолактона – 100-300 мг/сут, на период от 1 до 3-х недель до достижения компенсации. Применение спиронолактона в таких дозах требует более частого контроля содержания калия в сыворотке крови.

Второй этап начинается после достижения компенсации у пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA, когда АМР, в частности спиронолактон, используются лишь в малых дозах (25-50 мг/сут) в дополнение к ИАПФ и  $\beta$ -адреноблокаторам в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение заболевания и прогноз у больных с ХСН. В исследовании RALES максимальная доза спиронолактона составила 50 мг. Поскольку не доказано, что более высокие дозы являются более эффективными, их длительного применения следует избегать [11].

Также обязательным является последующий тщательный контроль клиничко-биохимических показателей пациентов для предупреждения развития побочных эффектов. Функцию почек и уровень калия следует измерять в течение 1 недели (по крайней мере, через 3 дня) после начала лечения и еще раньше – у пациентов высокого риска с исходной почечной дисфункцией, с уровнем калия на верхней границе нормы и сахарным диабетом. Последующий контроль должен определяться стабильностью функции почек и водным статусом, но его необходимо осуществлять, по крайней мере, через 1, 2 и 4 недели после начала терапии и ежемесячно в течение первых 3 мес, а в дальнейшем – каждые 6 мес.

К другим препаратам для лечения ХСН с менее определенными преимуществами, относятся прежде всего диуретики, рекомендуемые для уменьшения симптомов и признаков декомпенсации в комбинации с препаратами с доказанными преимуществами.

Диуретики облегчают одышку и уменьшают отеки и являются ключевыми препаратами при лечении ХСН, как со сниженной, так и сохранной фракцией выброса. Целью их применения является использование минимальной дозы, необходимой для поддержания состояния эуволемии (достижение «сухого веса»). При этом доза должна регулироваться особенно тщательно после восстановления эуволемии, чтобы избежать риска дегидратации, приводящей к гипотензии и почечной дисфункции. Это может снизить сердечный выброс у пациентов с СН с сохранённой ФВ и часто неоправданно препятствует применению (или достижению целевой дозы)

других болезнь-модифицирующих лекарственных препаратов (ИАПФ/БРА, бета-блокаторов и АРМ) у пациентов с систолической СН. При этом петлевые диуретики вызывают более интенсивный, но менее продолжительный диурез, чем тиазидовые, которые ведут к более слабому, но значительно более пролонгированному диурезу.

В этой связи вызывает значительный практический интерес возможность применения для лечения больных ХСН комбинированного препарата **Нолаксен**, включающего антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и тиазидный диуретик гидрохлортиазид.

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости препарата **Нолаксен** у больных хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA.

### **Материал и методы**

В исследование было включено 20 больных (16 мужчин, 4 женщины) с ХСН II-III ФК по NYHA, находящихся на амбулаторном лечении.

Критериями включения в исследование явились: наличие ХСН II-III ФК по NYHA;  $ФВ \leq 35\%$ , базовая терапия ХСН (ИАПФ/БРА, бета-блокаторы) в рекомендованной или максимально переносимой дозе, наличие симптомов сердечной недостаточности (одышка, сердцебиение, утомляемость и др.) или признаков декомпенсации (отеки).

Критериями исключения из исследования явились: повышенная чувствительность к компонентам препарата, гипо- и гиперкалиемия, СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, период беременности и лактации; выраженные нарушения функции печени.

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов на 1 визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в себя ФИО, пол, возраст, рост, массу тела, стадию и ФК ХСН, наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее длительность; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе), шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, данные биохимического анализа крови (калий, креатинин), показатели ЭХОКГ, тест с 6-минутной ходьбой.

На основе уровня сывороточного креатинина по формуле СКД-ЕРІ проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [12].

На 2 визите (через 1 неделю от начала терапии), 3 визите (через 2 недели) и 4 визитах (через месяц) оценивались: масса тела, стадия и ФК ХСН, уровень АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), эффективность и переносимость терапии, тактика дальнейшего лечения.

На пятом заключительном визите (через 2 месяца терапии) вновь определялась масса тела, стадия и ФК ХСН, уровень АД, ЧСС, эффективность и переносимость терапии, шкала оценки клинического

состояния при ХСН, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, калий, креатинин, СКФ, показатели ЭХОКГ, тест с 6-минутной ходьбой.

Режим дозирования Нолаксена (25 мг спиронолактона+25 мг гидрохлортиазида) – стартовая доза - 1 таблетка/сут, далее доза до 4 табл./сут определялась с учетом клинического состояния пациента, показателей калия крови и СКФ. Исходно перед назначением Нолаксена, через 7 дней, а затем через 1 и 2 мес на фоне терапии осуществляли контроль показателей калия и креатинина плазмы крови. При повышении уровня калия свыше 5,5 ммоль/л дозу Нолаксена снижали или временно прекращали его прием. Общая длительность исследования составила 2 месяца.

В соответствии с рекомендациями ЕОК [5] и протоколами лечения все включенные в исследование пациенты с ХСН получали ИАПФ (или БРА при непереносимости ИАПФ), бета-блокаторы.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика больных ХСН, включенных в исследование отображена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ХСН, включенных в исследование

Показатель	n=20
Мужчины (n, %)	16 (80%)
Возраст (годы)	54,6±9,5
Вес (кг)	82,5±11,78
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,4±4,31
ФК по NYHA	2,80±0,65
ИБС (n, %)	15 (75%)
АГ (n, %)	17 (85%)
Длительность АГ (годы)	8,6±4,68
САД (мм.рт.ст.)	135,8±31,12
ДАД (мм.рт.ст.)	85,6±11,7
ЧСС (уд/мин.)	84,8±12,32
ШОКС (баллы)	11,3±1,41

Миннесотский опросник КЖ	91,4±17,45
6-минутный тест (м)	176,05±17,26
Калий крови (ммоль/л)	4,42±0,63
Креатинин крови (мкмоль/л)	87,6±17,23
СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	85,34±18,54
КДР (см)	6,78±1,05
КСР (см)	5,3±1,15
КСО (мл)	144,9±71,05
КДО (см)	240,6±89,65
ФВ (%)	29±0,05
ММЛЖ (г)	251,91±12,93
Е/А	1,11±0,14

Средний возраст пациентов составил 54,6±9,5 лет (от 34 до 68 лет), средний вес - 82,5±11,78 кг, средний индекс массы тела (ИМТ) – 28,4±4,31 кг/м<sup>2</sup>. Наличие ИБС в анамнезе имели 15 включенных в исследование больных (75%), АГ – 17 пациентов (85%) со средней длительностью заболевания 8,6±4,68 лет. Исходный уровень АД был - САД 135,8±31,12 мм.рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – 85,6±11,7 мм.рт.ст., ЧСС – 84,8±12,32 уд/мин.

Балльная оценка шкалы клинического состояния больного с ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000), включающая 10 вопросов по симптомам заболевания, составила 11,3±1,41 баллов, что в среднем соответствует четвертому ФК ХСН. Согласно нормативам максимально больной с ХСН может набрать 20 баллов (терминальная ХСН); 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН; I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов [13].

Применение Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН, предназначенного для оценки степени ограничения возможности пациента за последний месяц (лучшее качество жизни - 0 баллов; худшее качество жизни - 105 баллов), продемонстрировало ухудшение показателей качества жизни обследованных больных ХСН - 91,4±17,45 баллов [14].

Тест 6-минутной ходьбы у пациентов составил 176,05±17,26 метра, что соответствует в среднем третьему ФК (нормальным показателем считается, если пройдено > 550 метров, I ФК – 426-550 м., II ФК – 301-425 м., III ФК – 151-300 м., IV ФК - <150 м.) [15].

Исследование у пациентов уровня калия крови не выявило изменений: средний уровень составил 4,42±0,64 ммоль/л.

Оценка состояния почечной функции у больных ХСН при нормальных средних показателях сывороточного уровня креатинина (87,6±17,23 мкмоль/л) выявил снижение средней СКФ по формуле СКД-ЕРІ (85,34±18,54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Оценка структурно-функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭХОКГ выявила увеличение конечно-диастолического

размера (КДР) -  $6,78 \pm 1,05$  см (в N до 5,5 см), конечно-систолического размера (КСР) –  $5,3 \pm 1,15$  см (в N до 4,0 см), конечно-систолического объема (КСО) –  $144,9 \pm 71,05$  мл (в N до 69,0 мл), конечно-диастолического объема (КДО) -  $240,6 \pm 89,65$  мл (в N до 147,0 мл) [16]. При этом средняя фракция выброса ЛЖ была снижена до  $29 \pm 0,05\%$ .

Всем включенным больным с ХСН на фоне стандартной терапии (ИАПФ/БРА, бета-блокатор) был назначен **Нолаксен** (25 мг спиронолактона+25 мг гидрохлортиазида) в стартовой дозе 1 таблетка/сут, далее доза определялась с учетом клинического состояния пациента, показателей калия крови и СКФ. Среднее используемое количество **Нолаксена** в день составило по окончании исследования 2,55 таблетки.

Анализ в динамике клинических характеристик больных ХСН в целом по группе показал значимое снижение веса, ФК по NYHA, уровня САД и ДАД, ЧСС, величин шкалы ШОКС и Миннесотского опросника качества жизни, показателя 6-минутного теста (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика клинических показателей больных ХСН на фоне терапии **Нолаксеном**

Показатель	Исходно (n=20)	Через 2 месяца терапии (n=20)
Вес (кг)	$82,5 \pm 11,78$	$76,2 \pm 12,78^*$
ФК по NYHA	$2,80 \pm 0,65$	$2,1 \pm 0,85^*$
САД (мм.рт.ст.)	$135,8 \pm 31,12$	$122,3 \pm 14,71^*$
ДАД (мм.рт.ст.)	$85,6 \pm 11,7$	$81,0 \pm 6,12^*$
ЧСС (уд/мин.)	$84,8 \pm 12,32$	$72,4 \pm 6,45^*$
ШОКС (баллы)	$11,3 \pm 1,41$	$3,6 \pm 2,11^*$
Миннес. опросник КЖ	$91,4 \pm 17,45$	$68,5 \pm 11,15^*$
6-мин.тест (м)	$176,05 \pm 17,26$	$285,3 \pm 68,76^*$
Калий (ммоль/л)	$4,42 \pm 0,63$	$4,7 \pm 0,88$
Креатинин (мкмоль/л)	$87,6 \pm 17,23$	$81,5 \pm 12,56$
СКФ (мл/мин/1,73м2)	$85,34 \pm 18,54$	$914 \pm 23,11$

Из показателей ЭХОКГ на фоне терапии **Нолаксеном** установлено достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ, отношения скорости раннего и позднего диастолического давления E/A, характеризующего структуру

диастолического наполнения ЛЖ и тенденция к улучшению структурных показателей ЛЖ (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика показателей ЭХОКГ больных ХСН на фоне терапии **Нолаксеном**

Показатель	Исходно (n=20)	Через 2 месяца терапии (n=20)
КДР (см)	6,78±1,05	6,42±1,01
КСР (см)	5,3±1,15	4,84±1,11
КСО (мл)	144,9±71,05	136±70,52
КДО (см)	240,6±89,65	225,6±81,24
ФВ (%)	29±0,05	35,4±0,32*
ММЛЖ (г)	251,91±12,93	245,15±11,72
Е/А	1,11±0,14	1,38±0,13*

Подобный эффект **Нолаксена** на ремоделирование миокарда и сократительную функцию ЛЖ прежде всего связан с эффектами спиронолактона как антагониста альдостерона. Избыточная продукция альдостерона всегда обуславливает значительное увеличение темпа ремоделирования органов-мишеней, прежде всего сердца и сосудов, и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [17]. Как было отмечено выше, важную патофизиологическую роль альдостерона в прогрессировании ХСН, показали данные многоцентрового исследования RALES, отразившие улучшение долгосрочной выживаемости больных с ХСН под влиянием терапии антагонистами альдостерона [17, 18]. Показано, что спиронолактон замедляет темпы миокардиального фиброза, устраняя эффекты альдостерона и не вызывая дополнительных нарушений электролитного гомеостаза. Миокардиальный фиброз в настоящее время рассматривают в качестве основного субстрата ХСН у пациентов со сниженной СКФ, в основе которого лежит выраженная активация компонентов РААС, в том числе гиперпродукция альдостерона и увеличение экспрессии альдостероновых рецепторов в почках, стенках сосудов, миокарде [17].

При оценке результатов переносимости и эффективности терапии **Нолаксеном** со слов пациентов было отмечено наибольший процент лиц, отметивших высокую переносимость и хорошую эффективность терапии **Нолаксеном** (таблица 4).

Таблица 4 - Переносимость и безопасность терапии **Нолаксом** у больных ХСН

Показатели		Через 2 месяца терапии (n=20)
Переносимость терапии	высокая	12 (60%)
	удовлетв.	8 (40%)
	низкая	-
Эффективность терапии	хорошая	13 (65%)
	удовлетворительная	7 (35%)
	неудовлетворительная	-

#### Выводы:

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA на фоне приема комбинированного препарата **Нолаксен** (компания World Medicine) в составе 25 мг спиронолактона и 25 мг гидрохлортиазида отмечены следующие значимые изменения клинических показателей:

- снижение выраженности отечного синдрома;
- снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС;
- улучшение показателей качества жизни по Миннесотскому опроснику;
- положительное влияние на структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка.

По результатам опроса пациентов определена хорошая переносимость и эффективность терапии Нолаксом у больных ХСН.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствует о необходимости раннего включения в терапию больных с хронической сердечной недостаточностью **Нолаксона**.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ №137, январь 2015г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
2. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.* – 1991. - 121(4 Pt 1). - 1244–1263.
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation.* – 2006. - 114 (25). - 2850–2870.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно–сосудистый континуум // *Сердечная недостаточность.* – 2002. - №3. – С. 7–11.
5. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012г. <http://kzcardio.org>.
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний // *АтмосферА. Новости кардиологии.* – 2015г. – 1. – 21-26.
7. Duprez D., De Buyzere M., Rietzchel E.R., Clement D.L. Aldosterone and vascular damage // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 327–334.
8. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 829–842.
9. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. P. 143–150.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
11. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон // <http://health-ua.com/stati/cardiology>.
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3: 1-150.
13. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru).
14. Rector Th., Cohn J. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan // *Am Heart J.* – 1992. - 124 (4). - 1017-1024.

15. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков //Сердечная недостаточность. – 2000. - Том 2. – №3.
16. [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru). Параметры ЭХОКГ в норме.
17. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. for the Randomized Aldacton Evaluation Study investigators The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – 709-717.
18. Pitt B., Remme W.J. Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N.Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – 1309-1321.