

Сравнение верапамила и амлодипина при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.12.27-32>

С.Г. КАНОРСКИЙ, А.Ф. СЕРЕДА

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Контактная информация: Канорский С.Г. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Цель исследования. Сравнение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) верапамилем или амлодипином у пациентов с гипертонической болезнью. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 167 больных в возрасте от 48 до 70 лет с ХСН II/III функционального класса и сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) на фоне гипертонической болезни III стадии. Комплексное исследование проводилось исходно и через 12 мес лечения периндоприлом в комбинации с верапамилем SR ($n=85$) или амлодипином ($n=82$). **Результаты.** Среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, существенно увеличивалось при лечении, включавшем как верапамил SR (на 15,1%), так и амлодипин (на 18,2%). Оба препарата обеспечивали улучшение клинического состояния и качества жизни. Только при лечении амлодипином снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и улучшались эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ. **Заключение.** При лечении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью амлодипин, по меньшей мере, не уступает верапамилу в способности повышать толерантность к нагрузке и превосходит его в улучшении диастолической функции ЛЖ, может оказаться перспективным при неспособности синусного узла вырабатывать более 100 импульсов в минуту даже при максимальной нагрузке («хронотропная некомпетентность»).

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, амлодипин, верапамил, левый желудочек, диастолическая дисфункция.

Comparison of Verapamil and Amlodipine for Treatment of Chronic Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Hypertensive Disease

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.12.27-32>

S.G. KANORSKII, A.F. SEREDA

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contact information: Kanorskii S.G. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Objective: to compare efficacy of verapamil and amlodipine in treatment of chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF) in patients with hypertensive disease (HD). **Material and methods.** Patients with stage III HD, class II–III CHF, and LVEF $\geq 50\%$ ($n=167$, age 48–70 years) underwent complex examination before and after 12 months of treatment with perindopril combined either with verapamil SR ($n=85$) or amlodipine ($n=82$). **Results.** Average 6-minute walk distance increased after both verapamil and amlodipine containing treatment (by 15.1 and 18.2%, respectively). Administration of both drugs was associated with improvement of clinical state and quality of life. But only treatment containing amlodipine was associated with lowering of N-terminal probrain natriuretic peptide and improvement of echocardiographic parameters of LV diastolic function. **Conclusion.** In treatment of CHF in patients with HD amlodipine is at least not inferior to verapamil for elevation of exercise tolerance and superior to verapamil for improvement of LV diastolic function. Amlodipine might be perspective for use in patients with chronotropic incompetence.

Key words: chronic heart failure; left ventricle; preserved ejection fraction; hypertension; treatment.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является клиническим синдромом, осложняющим течение наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующимся со снижением работоспособности, частыми госпитализациями и высокой смертностью [1]. Традиционно развитие ХСН связывали с нарушением систолической функции сердца, однако с помощью эхокардиографии у 50% больных и более с типичными симптомами выявляется сохраненная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В последнем случае клинические проявления ХСН обусловлены повышенной диастолической жесткостью ЛЖ, нарушением его релаксации с тенденцией к повышению давления наполнения вследствие

ряда патофизиологических реакций [2, 3]. Заболеваемость ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ будет быстро увеличиваться в связи со старением населения, а также распространением ожирения и сахарного диабета [4, 5].

За последние годы удалось существенно снизить смертность и частоту госпитализаций больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ благодаря широкому применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях [6–8]. Несмотря на аналогичные симптомы и сопоставимый прогноз, у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ никакой из применявшихся способов лечения до настоящего времени не обеспечивал снижения смертности [9–14]. Поэтому у таких пациентов в настоящее время рекомендуется только проводить

© С.Г. Канорский, А.Ф. Середа, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologia 2016; 12: 27–32

терапию, корригирующую проявления основного и сопутствующих заболеваний [15]. Наличие ограниченной доказательной базы применительно к лечению ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ обуславливает необходимость новых клинических исследований фармакотерапии, способной оказаться эффективной у больных данной категории.

Эксперты Европейского общества кардиологов не рекомендуют применять верапамил и дилтиазем у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [15]. Между тем антагонисты кальция в целом не только оказывают антигипертензивный и антиангинальный эффекты, но и способны улучшать релаксацию ЛЖ, которая зависит от функции кальциевых каналов клеточной мембраны и динамики концентрации кальция в кардиомиоцитах. Примечательно, что среди участников исследования ALLHAT с артериальной гипертензией (АГ) и ХСН с ФВ ЛЖ <50% в группах лечения хлорталидоном, лизиноприлом или амлодипином смертность не различалась, но при ФВ \geq 50% оказалась существенно ниже в группе амлодипина [16]. Следовательно, амлодипин, который не противопоказан и при систолической дисфункции ЛЖ [15], может иметь перспективы применения при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Это важно, так как при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, с одной стороны, представляется целесообразным продление диастолы путем урежения ритма, однако указывается и на неспособность синусового узла вырабатывать более 100 импульсов в минуту даже при максимальной нагрузке («хронотропная некомпетентность») у части пациентов данной категории [3].

Таким образом, сравнительная оценка эффективности и безопасности патогенетически обоснованных комбинаций доступных антигипертензивных препаратов (АГП) для терапии пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне АГ представляется актуальной.

Цель исследования — сравнение эффективности лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью верапамилем или амлодипином.

Материал и методы

В исследовании участвовали 167 больных в возрасте от 48 до 70 лет с ХСН II/III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни III стадии.

Критерии включения в исследование: АГ в анамнезе; одышка, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке; ФВ ЛЖ 50% и более [15]; синусовый ритм; 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (с замедленной релаксацией); подписанное информированное согласие.

Наличие у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ констатировали в соответствии с алгоритмом из консенсуса Европейского общества кардиологов [17] и с учетом рекомендаций Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [18].

В исследование не включали больных с гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; кардиомиопатиями; перенесенными острыми коронарными синдромами и/или инсультом; синдромом слабости синусового узла; фибрилляцией предсердий; атриовентрикулярной блокадой; вторичной АГ; ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²); заболеваниями органов дыхания с дыхательной недостаточностью; анемией (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у жен-

щин); нарушениями функции печени и/или почек; сахарным диабетом, требовавшим инсулинотерапии; непереносимостью применявшихся в исследовании препаратов.

Получено одобрение локального комитета по этике на проведение исследования.

Лечение больных АГ проводили, переводя их на прием периндоприла (престариум А, «Servier», Франция) и титруя дозу от 2,5 до 10 мг 1 раз в сутки, с добавлением к периндоприлу после рандомизации верапамила (изоптин SR, «Abbott», Германия) в дозе 120–240 мг 1 раз в сутки или амлодипина (норваск, «Pfizer», США) в дозе 2,5–10 мг до достижения и поддержания офисного артериального давления (АД) ниже 140 и 90 мм рт.ст. В связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений все пациенты получали рекомендацию принимать аторвастатин (липримар, «Pfizer», США) в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Комплексное обследование больных проводили исходно и через 12 мес подобранной терапии. Кроме общеклинического исследования такое обследование включало электрокардиографию в 12 отведениях; тест с 6-минутной ходьбой; оценку клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ); определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови (на анализаторе COBAS H 232), эхокардиографию.

ЭхоКГ в М- и В-режиме, импульсноволновую, в том числе тканевую, доплерографию выполняли по стандартным рекомендациям [18, 19] с использованием ультразвуковой системы Aloka Alpha 7 и векторного датчика с частотой 2,5 МГц. Размеры и объем ЛЖ определяли по методу Simpson. Рассчитывали объем левого предсердия, ФВ ЛЖ в автоматическом режиме с помощью интегрированного программного обеспечения, массу миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux.

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Показатели Е, А и DT оценивали из апикального доступа в проекции четырехкамерного сечения с помощью импульсноволновой доплерографии, размещая контрольный объем между концами створок митрального клапана. Максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') определяли при помощи импульсноволновой тканевой доплерографии из апикального доступа, устанавливая контрольный объем на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Величину e' получали путем усреднения скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Значения отношения Е/e' усредняли из 3 последовательных сердечных циклов.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациентов, постоянно принимавших назначенные АГП (допускалось как применение, так и неприменение аторвастатина), используя пакет прикладных программ Statistica 6.1. Образовавшиеся группы проверяли на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова—Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения средней ариф-

метической (*SD*). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию *t* Стьюдента, по качественным — с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы запланированных способов терапии, представлены в табл. 1. Обследованные образовавшиеся 2 группы оказались хорошо сбалансированными по ряду показателей.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группы верапамила или амлодипина

Показатель	Верапамил (n=85)	Амлодипин (n=82)	<i>p</i>
Возраст, годы	62,4±6,8	61,7±7,3	0,944
Мужчины	40 (47,1)	37 (45,1)	0,988
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0±4,2	26,5±3,8	0,930
Курение в настоящее время	10 (11,8)	9 (11,0)	0,921
ХСН:			
II ФК	81 (95,3)	77 (93,9)	0,964
III ФК	4 (4,7)	5 (6,1)	0,972
Сахарный диабет 2-го типа	21 (24,7)	22 (26,8)	0,944

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

Изменения показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, биохимического исследования крови, качества жизни и данные ЭхоКГ в процессе длительной терапии, включавшей верапамил или амлодипин, представлены в табл. 2 и 3.

Заключение о наличии у включенных в исследование диастолической дисфункции ЛЖ I типа (с замедленной релаксацией) подтверждалось величиной отношения E/A менее 0,8 (с учетом возраста), IVRT более 100 мс и DT более 200 мс.

Таблица 2. Динамика показателей гемодинамики, толерантности к нагрузке, качества жизни, NT-proBNP и ЭхоКГ на фоне терапии, включавшей верапамил

Показатель	Исходно (n=85)	Через 12 мес (n=85)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин	74,2±8,8	69,3±7,5	<0,01
Систолическое АД, мм рт.ст.	157,6±22,4	130,7±16,1	<0,01
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93,5±11,8	83,6±7,9	<0,01
Расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, м	336,2±28,2	387,0±36,5	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3±0,2	1,1±0,2	0,02
Качество жизни, баллы	34,5±6,4	32,3±5,1	0,04
NT-proBNP, пг/мл	504,7±48,3	471,6±38,5	0,25
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,27±0,32	4,18±0,28	0,68
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,4±9,1	39,3±8,8	0,79
КДР ЛЖ, см	5,25±0,33	5,10±0,29	0,33
ФВ ЛЖ, %	60,8±7,2	60,2±6,5	0,85
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,4±11,3	143,8±10,2	0,14
E/A, ед.	0,68±0,18	0,78±0,24	0,03
IVRT, мс	109,5±10,3	102,7±9,5	0,26
DT, мс	239,4±25,5	226,3±24,7	0,10
e', см/с	5,37±1,31	5,64±1,45	0,28
E/e', ед.	9,5±3,0	9,8±3,2	0,31

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде $M \pm SD$. NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЭхоКГ — эхокардиография; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИММ — индекс массы миокарда; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; A — максимальная скорость диастолического наполнения в систолу предсердий; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения.

Отношение E/e' не превышало 15, что позволяло предполагать отсутствие значительного повышения конечного диастолического давления в ЛЖ в покое, характерного для более тяжелого II типа (псевдонормального) диастолической дисфункции ЛЖ.

В обеих группах у всех обследованных доза периндоприла составляла 10 мг/сут. Для достижения и поддержания целевого уровня АД в 76,5% случаев применяли верапамил в дозе 240 мг/сут, а амлодипин — в дозе 5 или 10 мг/сут (46,3 и 43,9% случаев соответственно). При этом отмечалась ожидаемая разнонаправленная динамика средней частоты сердечных сокращений в сопоставлявшихся группах. Среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, существенно увеличивалось при лечении, включавшем как верапамил (на 15,1%), так и амлодипин (на 18,2%). Оба препарата обеспечивали улучшение клинического состояния и качества жизни. Уровень NT-proBNP существенно снижался только в группе амлодипина, что соответствовало его антиремоделлирующему эффекту (уменьшение индекса объема левого предсердия, конечного диастолического размера и гипертрофии ЛЖ). Отношение E/A существенно повышалось в обеих группах, но другие, более специфичные показатели диастолической функции ЛЖ (e', E/e', DT) улучшались только при длительном лечении амлодипином.

Обсуждение

Одной из главных задач лечения больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ признается коррекция АГ, характерной для большинства таких пациентов, с регрессией гипертрофии ЛЖ для улучшения его диастолической функции [20–22], что наиболее успешно достигается с помощью блокаторов рецепторов к ангиотензину II (сартанов) [23]. Однако в двух исследованиях сартанов, в которых для сравнения влияния антигипертензивной терапии на диастолическую функцию ЛЖ применялась тканевая доплерография, получены про-

тиворечивые результаты [24, 25]. В первом из них через 48 нед лечения ирбесартан, в отличие от атенолола, улучшал ключевой показатель E/e' у больных с гипертрофией ЛЖ и без нее [24]. Напротив, во втором исследовании валсартан оказался не лучше стандартной терапии АГ во влиянии на диастолическую функцию ЛЖ через 38 нед терапии [25].

По данным мета-анализа 16 рандомизированных исследований ($n=54\ 621$), ингибиторы АПФ снижают смертность и частоту госпитализаций больных с ХСН, но этот эффект ослабевает с увеличением ФВ ЛЖ [6]. Выбор оригинального препарата периндоприла (престарииум А) для нашего исследования, во-первых, был обусловлен способностью только этого ингибитора АПФ улучшать прогноз у больных АГ, в том числе снижать их смертность [26]. Во-вторых, в проекте PEP-SHF, являющемся наиболее крупным в настоящее время исследованием ингибитора АПФ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, также применялся периндоприл [10]. В этом двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании участвовали 850 пациентов в возрасте ≥ 70 лет с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, госпитализировавшихся в течение последних 6 мес по причине сердечно-сосудистого заболевания. В течение первого года наблюдения события, включенные в комбинированную первичную конечную точку (смерть от любой причины и госпитализация из-за сердечной недостаточности), регистрировались у 15,3% пациентов, получавших плацебо, и 10,8% пациентов, получавших периндоприл (относительный риск — ОР 0,69 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,47 до 1,01; $p=0,055$), а только госпитализация из-за сердечной недостаточности — у 12,4 и 8% пациентов соответственно (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,41 до 0,97; $p=0,033$). Однако отмечавшиеся различия утрачивались к концу исследования на фоне быстрого выбывания пациентов из наблюдения с минимизацией статистической мощности проекта. В группе периндоприла через год также значительно снижался средний функциональный класс ХСН и увеличивалось расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой по сравнению с таковыми в группе плацебо. В отличие от PEP-SHF в небольшом исследовании

другого ингибитора АПФ квинаприла у 74 пожилых пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ не удалось продемонстрировать повышения толерантности к физической нагрузке, качества жизни, предупреждение ухудшения течения ХСН и уменьшение числа госпитализаций [27].

В нашей работе все пациенты получали периндоприл в дозе, в 2 раза большей, чем в проекте PEP-SHF, что способствовало достижению более выраженного антигипертензивного и плейотропных эффектов препарата.

Приносит ли дополнительную пользу подобным пациентам прием антагонистов кальция? Анализ когорты пожилых больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ из проекта OPTIMIZE-HF (по 810 пар больных, исходно сбалансированных по 114 показателям) показал, что частота смертельных исходов и госпитализаций по поводу ХСН у получавших или не получавших антагонисты кальция существенно не различалась (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,92 до 1,14) [28]. В то же время при наблюдении за 438 больными ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ до 12 лет выявлялось снижение смертности и риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [29]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование нифедипина замедленного высвобождения у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне АГ и/или ишемической болезни сердца DEMAND (NCT01157481), в котором запланирована оценка клинических исходов на протяжении 4–5 лет [30].

В.Р. Dhakal и соавт. [31] установили, что в сравнении с обследованными, страдавшими ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ преобладающим фактором, ограничивающим толерантность к физической нагрузке, являлось снижение извлечения кислорода из крови на периферии. По мнению авторов исследования, выявленное ими нарушение может отражать внутренние изменения в скелетных мышцах или функции микрососудов, представляет собой потенциальную мишень для терапевтического вмешательства. Учитывая эти данные, можно предполагать преимущество амлодипина перед верапамилом при лечении

Таблица 3. Динамика толерантности к нагрузке, качества жизни, уровня NT-proBNP показателей ЭхоКГ и гемодинамики на фоне терапии, включавшей амлодипин

Показатель	Исходно ($n=82$)	Через 12 мес ($n=82$)	p
ЧСС, уд/мин	73,1 \pm 8,0	74,9 \pm 8,3	0,14
Систолическое АД, мм рт.ст.	158,9 \pm 21,5	128,5 \pm 14,6	<0,01
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,2 \pm 10,7	81,4 \pm 7,5	<0,01
Расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, м	342,5 \pm 28,2	405,0 \pm 38,4	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	0,03
Качество жизни, баллы	33,8 \pm 6,1	30,7 \pm 5,5	0,02
NT-proBNP, пг/мл	491,5 \pm 46,0	456,2 \pm 39,9	0,04
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,30 \pm 0,22	4,16 \pm 0,18	0,25
Индекс объема ЛП, мл/м ²	41,7 \pm 9,1	37,3 \pm 8,8	0,03
КДР ЛЖ, см	5,14 \pm 0,31	5,07 \pm 0,27	0,04
ФВ ЛЖ, %	61,7 \pm 8,0	62,5 \pm 7,8	0,77
ИММ ЛЖ, г/м ²	149,2 \pm 10,5	135,8 \pm 9,4	<0,01
E/A , ед.	0,70 \pm 0,15	0,80 \pm 0,19	0,02
IVRT, мс	104,2 \pm 9,7	96,6 \pm 8,3	0,04
DT, мс	232,5 \pm 26,4	218,5 \pm 21,7	0,03
e' , см/с	5,48 \pm 1,39	6,22 \pm 1,51	0,01
E/e' , ед.	9,7 \pm 2,8	9,2 \pm 2,5	0,02

больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, так как первый реализует свое клиническое действие путем дилатации артерий и артериол.

В субисследовании проекта ASCOT с помощью тканевой доплерографии сопоставляли влияние антигипертензивной терапии, основанной на приеме амлодипина ($n=413$) или ателолола ($n=411$), на диастолическую функцию ЛЖ. Через 12 мес лечения в группе амлодипина регистрировались существенно лучшие эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ (выше e' , ниже отношение E/e' , меньше диаметр левого предсердия, короче DT), более низкий уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме. Эти эффекты не зависели от других факторов, ассоциирующихся с диастолической функцией ЛЖ, включая влияние препарата на уровень АД и индекс массы миокарда ЛЖ [32].

Важно подчеркнуть наличие прямой связи между величиной отношения E/e' , даже в пределах нормального или субнормального диапазона, и риска развития кардиальных осложнений у пациентов с АГ [33]. В нашей работе данный показатель уменьшался в группе лечения амлодипином, но не верапамиллом.

Верапамил изучался у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в то время, когда тканевая доплерография, признаваемая необходимой для точной оценки диастолической функции ЛЖ [17, 18], еще не применялась. В исследовании у 20 мужчин 5-недельная терапия верапамиллом повышала толерантность к физической нагрузке на 33% на фоне улучшения диастолического заполнения ЛЖ [34]. В другом исследовании у 15 пожилых пациентов с ХСН II/III функциональных классов верапамил в дозе 120 мг/сут существенно увеличивал время ходьбы на тредмиле на фоне укорочения IVRT, что отражало улучшение релаксации ЛЖ [35].

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов [15] верапамил противопоказан, а амлодипин может применяться при ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ с учетом результатов исследования PRAISE [36]. Всегда ли практикующий врач контролирует и вовремя выявляет переход пациента с ХСН от фазы болезни с сохраненной ФВ ЛЖ к фазе со сни-

женной ФВ ЛЖ? Имеется ли единая точка зрения экспертов по вопросу о границе между нормальной и сниженной ФВ ЛЖ? Ответ на первый вопрос скорее отрицательный. Вторым вопросом до последнего времени также не имел однозначного ответа, в научных публикациях упоминались две различные «точки отсечения» (50% и 55%), а диапазон ФВ ЛЖ 40–50% именовали «серой зоной». Эксперты Европейского общества кардиологов предложили называть величину ФВ ЛЖ 40–49% «средней», а $\geq 50\%$ «сохраненной» [15].

Хронотропная некомпетентность (неспособность синусного узла вырабатывать более 100 импульсов в минуту даже при максимальной нагрузке) закономерно чаще встречается с возрастом. Такое нарушение нередко выявляется у больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [3], продлевает диастазис (период слабого кровотока через митральное отверстие из-за выравнивания давления в ЛЖ и левом предсердии перед систолой левого предсердия) и тем самым может способствовать усилению одышки при физической нагрузке. Учитывая противоположный хронотропный эффект верапамила и амлодипина, только последний может безопасно применяться в такой ситуации.

Необходимо отметить, что все пациенты в качестве фонового лечения принимали периндоприл (престариум А, оригинальный препарат, «Servier», Франция), поэтому полученные результаты обеспечивались комбинированной терапией. Тем не менее выявленные различия можно объяснить особенностями действия верапамила и амлодипина.

Заключение

При лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью амлодипин, по меньшей мере, не уступает верапамилу в способности повышать толерантность к нагрузке и превосходит его в улучшении диастолической функции левого желудочка, может оказаться перспективным при наличии «хронотропной некомпетентности».

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар

Кафедра терапии №2 ФПК и ППС

Канорский С.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Середа А.Ф. – аспирант кафедры.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Department of Therapy №2

Sergey G. Kanorskii – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail

Литература/REFERENCES

- Ziaian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:368–378.
- van Heerebeek L., Paulus W.J. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J* 2016;24:227–236.
- Kanwar M., Walter C., Clarke M., Patarroyo-Aponte M. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:129–141.
- Reddy Y.N., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol* 2016;41:145–188.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. American Heart Association

- Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38–e360.
6. Emdin C.A., Callender T., Cao J., McMurray J.J., Rahimi K. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure. *Am J Cardiol* 2015;116:155–161.
 7. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B., Mukherjee D., Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55.
 8. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B., Du J.L., She Q. 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;75:1202–1212.
 9. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
 10. Cleland J.G., 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;27:2338–2345.
 11. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467.
 12. Redfield M.M., Chen H.H., Borlaug B.A. et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–1277.
 13. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
 14. Sakata Y., Shiba N., Takahashi J. et al. SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
 15. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 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. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
 16. Davis B.R., Kostis J.B., Simpson L.M. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118:2259–2267.
 17. Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
 18. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–133.
 19. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
 20. Sciarretta S., Palano F., Tocci G., Baldini R., Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384–394.
 21. Asrar ul Haq M., Wong C., Mutha V. et al. Therapeutic interventions for heart failure with preserved ejection fraction: A summary of current evidence. *World J Cardiol* 2014;6:67–76.
 22. Kiel R.G., Deedwania P. Medical treatment of hypertension in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:428.
 23. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.
 24. Müller-Brunotte R., Kahan T., Malmqvist K. et al. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens* 2006;19:927–936.
 25. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. et al. Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:2079–2087.
 26. Kanorski S.G. Blockers of renin-angiotensin-aldosterone system in the treatment of arterial hypertension: classics versus the modern. *Kardiologia* 2013;53(10):89–95. Russian (Канорский С.Г. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: классика против модерна. *Кардиология* 2013;53(10):89–95).
 27. Zi M., Carmichael N., Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:133–139.
 28. Patel K., Fonarow G.C., Ahmed M. et al. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:945–952.
 29. Wu C.K., Lee J.K., Chiang F.T. et al. Prognostic factors of heart failure with preserved ejection fraction: a 12-year prospective cohort follow-up study. *Int J Cardiol* 2014;171:331–337.
 30. Diastolic Heart Failure Management by Nifedipine (DEMAND). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01157481?term=NCT01157481&rank=1>.
 31. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M. et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:286–294.
 32. Tapp R.J., Sharp A., Stanton A.V. et al. ASCOT Investigators. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1875–1881.
 33. Sharp A.S., Tapp R.J., Thom S.A. et al. ASCOT Investigators. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J* 2010;31:747–752.
 34. Setaro J.F., Zaret B.L., Schulman D.S. et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981–986.
 35. Hung M.J., Cherng W.J., Kuo L.T., Wang C.H. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57–62.
 36. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107–1114.

Поступила 01.08.16 (Received 01.08.16)