Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Краснов Г. С.
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖЕН ЛИ ДЕПРЕСКРАЙБИНГ?

Депрескрайбинг – это практика запланированной отмены, снижения дозы или замены лекарственного средства на более безопасное. В лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) используются одновременно несколько групп лекарственных средств (ЛС), что повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. В результате систематического поиска и анализа литературы была оценена возможность депрескрайбинга следующих лекарственных групп: 1) ЛС, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, 2) бета-блокаторы, 3) дигоксин, 4) диуретики. Были проанализированы 3 систематических обзора и ряд исследований для определения наиболее возможных и потенциально оптимальных режимов депрескрайбинга при ХСН. Определено, что депрескрайбинг при ХСН имеет крайне ограниченный потенциал применения из-за доказанного очевидного влияния ряда групп ЛС на прогноз и выраженность клинической симптоматики у пациентов с ХСН.

Ключевые слова Сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, депрескрайбинг, полипрагмазия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторы, диуретики, дигоксин

Для цитирования Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Kotovskaya Yu. V., Kochetkov A. I., Pereverzev A. P., Krasnov G. S. Treatment of chronic heart failure: is deprescribing possible? *Kardiologiia*. 2020;60(3):126–136. [Russian: Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Кочетков А. И., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг? *Кардиология*. 2020;60(3):126–136.]

Автор для переписки Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Депрескрайбинг – практика запланированной контролируемой отмены, замены и снижения дозы лекарственных средств (ЛС), он рассматривается как один из методов борьбы с полипрагмазией [1, 2].

Как общая концепция, депрескрайбинг может быть представлен в нескольких режимах [2].

- 1) Отмена препарата. Она может выполнена и одномоментно, и в режиме постепенного понижения дозы (тейперинга).
- 2) Снижение дозы до минимально эффективной или до признанной «низкой» по данным клинических исследований, также в режиме постепенного снижения дозы (тейперинг).
- 3) Замена на более безопасный класс препаратов.

Вопросы рационального назначения и сочетания комплекса ЛС особенно актуальны для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которые в подавляющем большинстве случаев неопределенно долго получают большое количество препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам. В частности, согласно исследованиям, медиана количества одновременно назначенных ЛС среди этой когорты пациентов составляет от 6 до 11 [3], а частота применения 10 и более препаратов достигает 26% [4]. Полипрагмазия служит фактором, повышающим риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и взаимодействий между препаратами, а также снижает приверженность больных

к лечению. В мета-анализе Е. В. Воекер с соавт. [5], в который вошли 5367 пациентов из 4-х проспективных наблюдательных многоцентровых исследований (доля больных в возрасте 65–76 лет составляла 26–50%, 77 лет и старше – 16–50%), полипрагмазия статистически значимо увеличивала риск НЛР: как непредсказуемых (отношение шансов (ОШ) 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–1,44; $p < 0,05$), так и предсказуемых (ОШ 1,85, 95% ДИ: 1,34–2,56; $p < 0,05$).

В этой связи депрескрайбинг ЛС у пациентов с ХСН может рассматриваться как инструмент, позволяющий снизить риск возникновения НЛР. Для оценки возможности депрескрайбинга ЛС при ХСН мы проанализировали доказательную базу, разделив ее на 2 части: (1) депрескрайбинг при СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ)/СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и (2) депрескрайбинг при СН с сохраненной ФВ (СНсФВ).

Исследования по депрескрайбингу при СНнФВ

Центральным в доказательной базе по депрескрайбингу ЛС при ХСН можно считать систематический обзор и мета-анализ I. Норрег с соавт. [3] от 2014 года, в который были включены результаты 26 исследований, как рандомизированных контролируемых (РКИ), так и наблюдательных [6–32]. Работы были разделены по классам исследуемых ЛС: 1) влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС),

2) β -адреноблокаторы (ББ), 3) дигоксин, 4) диуретики, 5) нитраты, 6) ацетилсалициловая кислота в низких дозах, 7) ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. В рамках настоящего обзора рассматриваются только первые 4 группы ЛС. Наиболее значимые исследования представлены в таблице, с которой можно ознакомиться на сайте www.ossn.ru.

В этот систематический обзор в подавляющем большинстве случаев были включены работы по депрескرایбингу ЛС при СНнФВ, либо данные о ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) приведены не были [3]. В структуре мета-анализа выделяется двойное слепое РКИ The Digitalis Investigation Group (DIG) [6], где рассматривается подгруппа пациентов с СНсФВ.

Лекарственные средства, влияющие на РААС

Были представлены только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Исследователи включили в систематический обзор 5 исследований [7–11]. В этих исследованиях принимали участие от 5 до 572 пациентов с СНнФВ [10] и с СН с неопределенной ФВ (данные о ФВ отсутствуют) [7–9, 11]; продолжительность периода наблюдения от 3–4 дней до 78 недель [7–11]. В качестве конечных точек использовались данные клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных исследований: уровень артериального давления (АД), тредмил-тест (время в течение тредмил-теста при максимальной нагрузке, максимальная продолжительность нагрузки, максимальная ЧСС), уровень гормонов (предсердный натрий-уретический пептид, альдостерон, эндотелин-1, аргинин-вазопрессин, ренин плазмы, норадреналин). Авторы обращают особое внимание на исследование CARMEN (The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial) [11], где некоторые участники, рандомизированные в группу карведилола ($n=191$), прежде принимали иАПФ (62%), но отследить результаты в этой подгруппе и сделать конкретные выводы по возможности их депрескرایбинга текст оригинальной публикации не позволил.

Бета-адреноблокаторы

В отношении депрескرایбинга ББ в систематический обзор [3] было включено 3 наблюдательных исследования [12–14], однако из-за очень малых размеров выборок (от 13 до 24 пациентов) и отсутствия группы сравнения провести мета-анализ авторам не удалось. Абсолютное большинство работ, включенных в систематический обзор I. Норрег с соавт. [3], касались депрескرایбинга дигоксина и нитратов.

Дигоксин

I. Норрег с соавт. [3] провели мета-анализ 7 РКИ, посвященных отмене дигоксина [6, 21–26]. Размеры вы-

борок пациентов колебались от 25 до 6 800 пациентов, из них в мета-анализ вошли данные 2987 пациентов [3]. Сроки наблюдения также существенно варьировали – от 22 дней до 58 месяцев [3]. Первичными конечными точками считали смерть от всех причин и случаи госпитализаций по любой причине. Организаторами исследований оценивались также суррогатные конечные точки: частота сердечных сокращений (ЧСС), АД, показатели эхокардиографии [6, 21–26]. Практически во всех исследованиях ФВ ЛЖ была снижена (от 26 до 30%), только в одном исследовании [6] была выделена подгруппа пациентов с СНсФВ ($n=988$) [6]. По результатам мета-анализа, при отмене дигоксина были отмечены рост числа госпитализаций из-за прогрессирования СН (относительный риск (ОР) 1,30, 95% ДИ: 1,16–1,46; $p<0,0001$); статистически значимых изменений в отношении смерти от всех причин (ОР 1,00, 95% ДИ: 0,90–1,12; $p=0,95$) и госпитализации по любой причине (ОР 1,03, 95% ДИ: 0,98–1,09; $p=0,27$) выявлено не было [3].

В заключении авторы данного систематического обзора делают вывод о том, что исследования по отмене ЛС при ХСН в своем большинстве перекрестные или наблюдательные, период наблюдения составляет менее года, а размер выборки во многих из них был крайне мал [14]. Они специально подчеркивают, что исследования, включенные в мета-анализ, отражают совершенно другую эпоху лечения ХСН – ведь большинство имеющихся в литературе исследований проводилось в отношении отмены дигоксина, который был назначен в качестве основного препарата для лечения ХСН, без применения ББ. Авторы еще раз говорят о том, что отсутствие данных высокого качества исключило возможность проведения мета-анализа в отношении депрескرایбинга ББ и иАПФ. Они смогли провести только мета-анализ исследований по отмене дигоксина, но даже в них не было сопутствующей терапии ББ. Из-за этих причин I. Норрег с соавт. считают, что интерпретировать имеющиеся данные практически невозможно – они не отражают картины современной клинической практики лечения ХСН [33].

После ознакомления с данным систематическим обзором мы провели собственный систематический поиск по терминам («deprescribing», «withdraw», «cessation», «cease», «discontinue», «stop», «interrupt» и связанным словам «heart failure», «cardiomyopathies», «dilated cardiomyopathy», «left ventricular dysfunction»), но из других работ, помимо включенных в систематический обзор I. Норрег с соавт. [3], нами была найдена только работа D.J.W. van Kraaij с соавт. [34].

Ингибиторы АПФ

Среди исследований, посвященных депрескرایбингу иАПФ, единственная работа, заслуживающая вни-

мания – это двойное слепое РКИ P.W. Pflugfelder с соавт. [10]. Остальные работы [7–9, 11] имели явные методологические недостатки: работу De Silva с соавт. [7] нельзя рассматривать в контексте отдельной группы ЛС (используется алгоритм постепенной отмены отдельных групп ЛС), период наблюдения в 2-х исследованиях [8, 9] составлял менее недели, а в упомянутом выше исследовании CARMEN [11], где некоторые участники, рандомизированные в группу карведилола ($n=191$), прежде принимали иАПФ (62%), отследить эту подгруппу и сделать конкретные выводы о потенциале депрескрайбинга не представляется возможным, поскольку данные не приведены в оригинальной публикации.

P.W. Pflugfelder с соавт. [10] провели двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ, где исследовали пациентов с СНнФВ, которые были рандомизированы в группу квинаприла ($n=114$) или плацебо ($n=110$). Средняя ФВ ЛЖ составляла $25 \pm 7\%$ (обе группы).

Критериями включения были: ХСН II–III функционального класса (ФК), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, время выполнения тредмил-теста ≤ 15 минут. У пациентов допускался прием ряда сопутствующих препаратов. При этом применение ББ, других иАПФ, калийсберегающих диуретиков и некоторых других классов лекарственных являлось критерием исключения.

Вначале пациенты в течение не менее 10 недель получали лечение квинаприлом, затем были рандомизированы в группы плацебо или квинаприла на 16 недель. Эффективность депрескрайбинга оценивалась по следующим конечным точкам: первичные – прекращение участия в исследовании, изменение продолжительности физической нагрузки по сравнению с исходным уровнем, вторичные – ФК по New York Heart Association (NYHA), качество жизни, симптомы застойной СН и отказ от терапии ЛС или плацебо из-за ухудшения симптомов СН [10]. Безопасность депрескрайбинга оценивали с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, измерения АД, ЧСС, анализа ряда лабораторных показателей [35].

Из исследования выбыли в группе плацебо 36/110 (33%) пациентов, в группе квинаприла – 22/114 (19%), $p=0,003$. Медиана продолжительности физической нагрузки снизилась на 16 с в группе квинаприла и увеличилась на 3 с в группе плацебо ($p=0,015$), разница средних составила 42 с ($p=0,003$), за исключением тех, кто совсем не смог выполнить тест с физической нагрузкой. Исключены из исследования из-за ухудшения состояния 18 пациентов в группе плацебо и 5 больных – в группе квинаприла ($p<0,001$). Предиктором ухудшения состояния у пациентов в группе депрескрайбинга (плацебо) являлась исходная ФВ ЛЖ $<30\%$.

На основании анализа результатов исследования авторы отметили, что отмена квинаприла ассоциируется с прогрессирующим ухудшением клинического статуса пациентов – в течение 5–12-й недель. При этом статистически значимые различия между группами были выявлены на малой выборке пациентов и при краткосрочном периоде наблюдения. Авторы делают вывод о том, что при СНнФВ такая форма депрескрайбинга, как полная отмена иАПФ, невозможна.

Бета-адреноблокаторы

В отношении депрескрайбинга ББ следует упомянуть 3 наблюдательных исследования [12–14], в которых участвовало очень малое число пациентов (13, 15 и 24 человека).

В наблюдательном исследовании F. Waagstein с соавт. [13] со средним периодом наблюдения $7,7 \pm 4,9$ мес. приняли участие 24 пациента в возрасте $50,1 \pm 10,4$ лет с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и наличием симптомов ХСН II–IV ФК, средняя ФВ ЛЖ $25 \pm 6\%$. После постепенной отмены метопролола ухудшение ХСН по NYHA отмечено у 10 из 24 пациентов, а 4 пациента умерли. После возвращения к приему метопролола у 8 из 12 оставшихся в исследовании пациентов было отмечено улучшение ФК СН по NYHA.

В исследовании K. Swedberg с соавт. [12] со средним периодом наблюдения 72 дня (от 7 до 119 дней) участвовали 15 пациентов с кардиомиопатией и застойной ХСН в возрасте 16–60 лет с промежуточной ФВ $46 \pm 3\%$. После депрескрайбинга было зафиксировано повышение ФВ у 2 из 15 пациентов, снижение – у 11 из 15, ухудшение общего состояния – у 6 из 15 пациентов. В среднем по группе ФВ статистически значимо ($p<0,01$) снизилась ($с\ 0,46 \pm 0,03$ до $0,35 \pm 0,03\%$), также было обнаружено статистически значимое ($p<0,01$) повышение ЧСС ($с\ 71 \pm 3$ до 88 ± 4 уд./мин.).

В исследовании S. Morimoto с соавт. [14] ($n=13$) с периодом наблюдения 2–4 месяца, после постепенной отмены (средняя длительность периода снижения дозы $13,5 \pm 3,9$ нед.) метопролола у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ХСН I–III ФК (NYHA) (средний возраст $61,9 \pm 11,2$ лет [от 43 до 78 лет], средняя ФВ $38,3 \pm 14,0\%$) ухудшение состояния отмечено у 6 пациентов, 4 пациента умерли (2 – от СН, 2 – внезапная смерть), у 7 пациентов состояние оставалось стабильным.

Учитывая малочисленные литературные данные, депрескрайбинг ББ при ХСН с низкой/промежуточной ФВ несет потенциальную опасность для пациента и не может быть рекомендован.

Диуретики

В литературе имеются 7 исследований [7, 15–20] по депрескрайбингу диуретиков при ХСН. В этих иссле-

дованиях в качестве первичных конечных точек рассматривалось возобновление терапии диуретиками/возвращение к прежней дозе петлевого диуретика, в качестве вторичных – различные инструментальные показатели (по данным эхокардиографии, электрокардиографии и др.), показатели нагрузочных тестов, ЧСС и АД. Сроки наблюдения составляли от 2 дней [16] до 12 месяцев [19]. Во всех включенных исследованиях принимали участие пациенты со сниженной ФВ (от $25 \pm 6\%$ до $46 \pm 3\%$), либо ФВ не была приведена в первоисточниках. В 3-х исследованиях у пациентов с ХСН диуретики были отменены одновременно с началом применения иАПФ. В целом усугубление клинических проявлений ХСН чаще встречалось в группе отмены диуретиков. Так, A. Richardson с соавт. [15] провели 16-недельное двойное слепое перекрестное исследование с участием 14 человек. Средний возраст больных составил 54 ± 4 года (от 32 до 80 лет), ФК ХСН не был уточнен, ФВ не оценивалась. В качестве конечной точки использовались успешная отмена диуретиков (отсутствие необходимости в возобновлении терапии диуретиками), наличие/отсутствие декомпенсации СН, изменение уровня АД. Период наблюдения составил 8 недель [15]. У 4 (29%) из 14 участников развился отек легких после отмены диуретиков и начала приема каптоприла. У всех 4-х пациентов с неуспешным депрескرایбингом был отек легких в анамнезе в предшествующие 2 года ($p=0,03$).

W. C. Grinstead с соавт. [16] включали в двойное слепое РКИ клинически стабильных пациентов с ХСН 18 лет и старше с дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 37\%$), постоянной диуретической терапией по поводу ХСН в предшествующие 23 месяца. Средний возраст больных составлял 54 ± 10 лет (от 18 до 79 лет), период наблюдения – 12 недель. Конечными точками были (1) отсутствие необходимости в инициации диуретической терапии и (2) время до возобновления терапии диуретиками. Авторы обнаружили, что 29 (71%) из 41 участника нуждались в возобновлении терапии диуретиками. При этом независимыми предикторами необходимости возобновления терапии диуретиками были наличие артериальной гипертензии в анамнезе, исходная суточная доза фуросемида более 40 мг и ФВ менее 27%.

B. Magnani с соавт. [17] в рамках двойного слепого РКИ отменили диуретики у 64 пациентов с ФК по NYHA II или III (значения ФВ не приведены). Продолжительность исследования составила 12 месяцев, средний возраст пациентов 59 ± 9 лет. Критериями включения были застойная ХСН II–III ФК по NYHA, сопутствующий прием дигоксина. В итоге 34% пациентов потребовалось возобновление приема диуретиков, хотя прием каптоприла и был ассоциирован со снижением потребности в диуретиках. В группе депрескرایбинга ($n=46$) 65% па-

циентов потребовалось возобновление приема диуретиков, тогда как в группе продолжения терапии ($n=38$) только 11% больных нуждались в коррекции дозы диуретиков.

E. Walma с соавт. [18] провели 6-месячное двойное слепое РКИ с отменой или продолжением приема диуретиков у 202 пациентов. Средний возраст составил 76 ± 1 год. Критериями включения были возраст 65 лет и старше, прием диуретиков, по крайней мере, 6 месяцев в связи с ХСН или артериальной гипертензией. В группе депрескرایбинга ХСН была у 46% пациентов, в группе контроля – у 38%. Первичная конечная точка: успешное прекращение диуретической терапии на 6-м месяце. В группе депрескرایбинга 50 из 102 пациентов понадобилось возобновление терапии, в группе диуретиков – 13 из 100. Разница рисков составила 36% (95% ДИ: 22–50%). Необходимость в возобновлении терапии диуретиками была наибольшей в первые 4 недели после рандомизации.

В наблюдательном исследовании E. Galve с соавт. [19] участвовало 26 пациентов с ХСН II ФК, средний возраст 61 ± 13 лет и ФВ $34 \pm 10\%$. В качестве конечной точки использовалась успешность отмены диуретиков (отсутствие ухудшения клинических проявлений ХСН), время наблюдения – 12 месяцев. Успешная отмена была произведена у 17 из 26 включенных пациентов. По мнению авторов, успешная отмена диуретиков была ассоциирована с меньшим размером ЛЖ, большей ФВ (исходная ФВ в подгруппе успешного депрескرایбинга – $36,0 \pm 12,9\%$, в подгруппе, где потребовалось возобновление приема диуретиков – $29,8 \pm 3,9\%$), меньшей частотой фибрилляции предсердий.

С учетом имеющихся данных и положения современных клинических рекомендаций по ХСН [33, 36], депрескرایбинг диуретиков при СНнФВ в принципе возможен. Необходимо определить сроки и надлежащий режим депрескرایбинга с адекватной системой контроля безопасности, в связи с этим необходимо проведение соответствующих специально спланированных РКИ.

Дигоксин

Среди исследований, посвященных депрескرایбингу дигоксина при ХСН [6, 21–26], безусловно, центральным является многоцентровое РКИ, инициированное The Digitalis Investigation Group (DIG) [6]. В исследовании DIG участвовали 6 800 человек со сниженной ФВ. Критериями включения были наличие ХСН, ФВ $\leq 45\%$, синусовый ритм. Пациенты с СН и ФВ $>45\%$ ($n=988$) были включены в дополнительное исследование, проводимое параллельно с основным исследованием DIG, результаты которого будут рассмотрены далее в соответствующем разделе настоящего обзора.

В исследовании DIG были очень четко сформулированы критерии исключения. Основными из них яв-

ялись: (1) возраст <21 года, (2) отсутствие информации о ФВ, (3) инфаркт миокарда, (4) операция на сердце или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика в течение 4-х недель до включения, (5) нестабильная или рефрактерная стенокардия <1 месяца. Средний возраст участников в группе дигоксина составил $63,4 \pm 11,0$ лет (в группе депрескрайбинга – $63,5 \pm 10,8$ года), средняя ФВ $28,6 \pm 8,9\%$ ($28,4 \pm 8,9\%$ в группе депрескрайбинга). Основную массу участников представляли пациенты с ФК II–III по NYHA, менее всего было наблюдаемых с IV ФК (1,9% в группе дигоксина, 2,2% в группе плацебо). Средняя продолжительность наблюдения составила 37 месяцев (от 28 до 58). Между группой продолжения приема дигоксина ($n=3403$) и группой плацебо не было выявлено статистически значимых различий по общей смертности (ОР 0,99, 95% ДИ: 0,91–1,07; $p=0,80$), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,01, 95% ДИ: 0,93–1,10; $p=0,78$), смертности от ХСН (ОР 0,88, 95% ДИ: 0,77–1,01; $p=0,06$). Однако статистически значимыми оказались различия по конечным точкам «госпитализация в связи с ХСН» (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,66–0,79; $p<0,001$) и «госпитализация из-за предполагаемой дигиталисной интоксикации» (ОР 2,17, 95% ДИ: 1,42–3,32; $p<0,001$) [6].

В двойном слепом РКИ PROVED (Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure) [21] приняли участие 88 больных (средний возраст 64 ± 2 года, ФВ $29 \pm 2\%$ в группе плацебо и $27 \pm 1\%$ в группе дигоксина), срок наблюдения составлял 12 недель. Основные критерии включения: ХСН II или III ФК NYHA, синусовый ритм, прием дигоксина и диуретиков, возраст – 18 лет и старше, наличие застойных явлений (периферические отеки, расширение яремных вен, рентгенологические доказательства интерстициального отека или выпота в плевральной полости). В качестве конечных точек использовались: (1) время тредмил-теста при максимальной нагрузке, (2) дистанция в тесте 6-мин ходьбы. В группе плацебо отмечалась более низкая толерантность к физической нагрузке ($p=0,003$ между группами через 12 недель), был статистически значимо выше риск ухудшения клинической симптоматики СН и, соответственно, прекращения участия в исследовании (39% в группе плацебо против 19% в группе дигоксина, $p=0,039$).

В двойном слепом РКИ RADIANCE (Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors) [22] критериями включения были наличие ХСН, одышка, повышенная утомляемость при нагрузке и ФВ $\leq 35\%$, конечно-диастолический размер ЛЖ ≥ 60 мм (или 34 мм/м²), толерантность к физической нагрузке (протокол Naughton) 2–14 минут, несмотря на предшествующее лечение, си-

нусовый ритм. Конечными точками являлись: (1) частота значительного ухудшения симптомов ХСН до уровня, который требовал дополнительного медицинского вмешательства, (2) время до развития значительного ухудшения, (2) изменения толерантности к физической нагрузке. В группе плацебо исходно ФВ у участников исследования составляла $26 \pm 1\%$, в группе дигоксина – $28 \pm 1\%$. В исследовании приняли участие 178 больных ХСН, период наблюдения составлял 12 недель. Значительное ухудшение клинических симптомов СН отмечено у 37% пациентов в группе плацебо по сравнению с 14% больных в группе дигоксина.

Также было проведено еще одно небольшое РКИ [25], однако оно несовершенно по организационной методологии – в частности, не была четко определена продолжительность периода наблюдения. В литературе имеются результаты еще 3-х небольших исследований, однако они также имеют серьезные ограничения из-за недостатков дизайна.

Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что депрескрайбинг дигоксина у больных с СНнФВ в принципе возможен. Однако необходимо разработать четкие показания и противопоказания к депрескрайбингу дигоксина у этой группы больных, а также необходимый комплекс мероприятий по мониторингованию его эффективности и безопасности. Также актуальным представляется вопрос о разработке форм депрескрайбинга, поскольку в имеющихся исследованиях по данному вопросу депрескрайбинг представлен только в форме полной отмены, а такая форма депрескрайбинга, как, например, тейперинг (постепенное снижение дозы), не рассматривались исследователями в качестве альтернативы отмене. Как и в отношении депрескрайбинга диуретиков, необходимо также проведение соответствующих специально спланированных РКИ, посвященных данному вопросу.

Выводы из анализа имеющихся литературных данных по депрескрайбингу ряда ЛС при СНнФВ соответствуют данным, опубликованным R. H. Tran с соавт. [35]. Авторы проанализировали результаты 5091 госпитализации больных, наблюдающихся в рамках исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities). Данные о госпитализациях жителей США обоих полов старше 55 лет отбирались случайным образом, средний возраст госпитализированных пациентов составил $75 \pm 0,11$ лет. Оценивалось влияние модификации сопутствующей терапии разными группами ЛС на исходы ХСН в течение года после выписки. Авторы включали в анализ те госпитализации, которые соответствовали следующим критериям: (1) госпитализация в связи с острой СН в качестве основного диагноза или по другой медицинской причине с основным диагнозом ХСН (в качестве второго ос-

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ^{*,#}

Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС[#]

^{*}Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

[#]В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P.G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП_a) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60 %), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: 00-04078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

новного диагноза); (2) если пациент был выписан живым и не был затем помещен в хоспис, и (3) если была доступна информация о пациенте в течение 1 года после выписки. Исследователи оценивали риск смерти в течение года после выписки.

Терапия была охарактеризована следующим образом по отношению к режиму приема/отмены ЛС и клиническим рекомендациям [35]: (1) «продолжение приема», если ЛС назначались в любой дозе и при выписке, и до госпитализации, либо до развития острой декомпенсированной СН в стационаре, (2) «инициация» – назначение ЛС только в момент выписки, (3) «отмена» – назначение при поступлении и отмена при выписке, (4) «отсутствие терапии», если представитель группы ЛС не назначался ни при поступлении, ни при выписке [35]. Все случаи госпитализации были далее классифицированы как СНнФВ и СНсФВ (ФВ ЛЖ <50% или ≥50%, соответственно) или на случаи госпитализации с неизвестной ФВ ЛЖ.

При СНнФВ (n=1585, средняя ФВ 30%, средний возраст пациентов 74±0,28 года) «инициация» терапии блокаторами РААС по сравнению с «отсутствием терапии» значительно снижала риск смерти [отношение рисков (ОР) 0,63, 95% ДИ: 0,44–0,92], та же закономерность выявлена в отношении ББ (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,35–0,79) и дигоксина (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,31–0,99). Модели были скорректированы по возрасту, полу, ФВ, исследовательскому центру, сопутствующим заболеваниям и типу СН (острая декомпенсированная или хроническая). ОР смерти в группе «отмена» по сравнению с группой «продолжение приема» составило для ББ 1,45, 95% ДИ: 0,73–2,91, для дигоксина – 0,70, 95% ДИ: 0,33–1,49, для ЛС, влияющих на РААС – 1,45, 95% ДИ: 0,73–2,91. При этом «продолжение приема» дигоксина по отношению к его «отмене» не приводило к увеличению выживаемости [35].

Исследования по депрескрайбингу при СНсФВ

При проведении специального поиска нами было обнаружено всего 2 исследования (оба РКИ) по депрескрайбингу ЛС у больных с СНсФВ [6, 34]. Первое из них – это вышеописанное исследование по депрескрайбингу дигоксина DIG, в которое была включена подгруппа пациентов с ФВ >45% (n=988 пациентов) [6]. В группе дигоксина число таких больных составило 492, в группе плацебо – 496, средняя продолжительность периода наблюдения – 37 месяцев (от 28 до 58 месяцев). Статистически значимых различий по первичным конечным точкам между группами выявлено не было: смерть от всех причин – ОР 0,99, 95% ДИ: 0,76–1,28, смерть/госпитализация в связи с прогрессированием ХСН – ОР 0,82, 95% ДИ: 0,63–1,07. Следует отметить, что исследование DIG проводилось до появления ББ в схеме лечения больных ХСН.

Второе исследование посвящено депрескрайбингу диуретиков [34], оно было включено нашей авторской группой после систематического поиска исследований по депрескрайбингу ЛС при СНсФВ. В этом исследовании приняли участие 29 пациентов (средний возраст 74,9±0,8 года в группе плацебо и 75,5±1,2 лет в группе диуретиков) с ХСН I–III ФК по NYHA, на момент включения в исследование они принимали фуросемид 20–80 мг/сут. и имели в анамнезе застойную ХСН. Исходно ФВ составляла 61±3% в группе плацебо и 58±5% в группе диуретиков [34]. Первичной конечной точкой было возвращение к терапии диуретиками/прежней дозе фуросемида. Возобновление терапии фуросемидом потребовалось 5 из 19 пациентов в группе плацебо, одному из 10 пациентов в группе фуросемида потребовалось повышение его дозы. Было отмечено, что у 11 пациентов, успешно перенесших отмену фуросемида, снизилась активность ренина плазмы, что коррелировало со снижением систолического и диастолического АД (Rs=0,61, p=0,02; Rs=0,80, p=0,01 соответственно) [34]. Необходимо обратить внимание на тот факт, что только 3 пациента в группе плацебо принимали ББ, что также не соответствует современным рекомендациям по лечению ХСН и реальной клинической практике.

В российских рекомендациях по СН (2017 г.) [33] подчеркивается, что главным и обязательным условием эффективного предупреждения и лечения СНсФВ является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СНсФВ (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет и т. д.) [33]. Убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СНсФВ отсутствуют [33]. Однако пациенты с СНсФВ – это пожилые люди с выраженными симптомами и низким качеством жизни, поэтому важной целью терапии является облегчение симптомов и улучшение их самочувствия. Эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях и продолжает изучаться [33]. В то же время авторы европейских клинических рекомендаций по ХСН отмечают, что лишь применение диуретиков значительно влияет на симптоматику СНсФВ с застойными явлениями, в то время как применение остальных групп препаратов является спорным в отношении симптомов СНсФВ, а имеющиеся доказательства нельзя считать полностью убедительными [36]. В российских рекомендациях по СН [33] сказано, что иАПФ пока не доказали свою способность улучшать прогноз пациентов с СНсФВ, однако их применение у таких больных оправдано в связи с улучшением функциональ-

ного статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [33]. Кроме того, в российских рекомендациях указано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) пока также не доказали свою способность улучшать прогноз больных СНсФВ. Упомянуты результаты исследования CHARM – Preserved (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Preserved) [37], где применение одного из представителей класса БРА снижало частоту госпитализаций. Авторы российских рекомендаций посчитали, что его использование в таких ситуациях может быть рассмотрено (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Также в российских рекомендациях констатируется, что специальные проспективные РКИ по изучению влияния ББ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов на выживаемость больных только с СНсФВ не проводились [33].

В цитируемом выше эпидемиологическом исследовании ARIC [35] при СНнФВ (n=1244, средняя ФВ 58%, средний возраст 76±0,31 лет) «инициация» терапии блокаторами РААС по сравнению с «отсутствием терапии» значительно снижала риск смерти (ОР 0,54, 95% ДИ: 0,31–0,94), тогда как подобных результатов в отношении ББ (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,57–1,55) и дигоксина (ОР 0,91, 95% ДИ 0,52–1,62) выявлено не было. В то же время «отмена» ЛС, влияющих на РААС, и ББ ассоциировалась с повышением риска смерти по отношению к режиму «продолжение приема» (ОР 1,81, 95% ДИ: 1,25–2,61 и ОР 1,52, 95% ДИ: 1,02–2,28 соответственно), что подчеркивает важность продолжения приема ЛС в реальной клинической практике при СНсФВ. В отношении продолжения приема дигоксина статистически значимого увеличения риска смерти не отмечено (ОР 1,37, 95% ДИ: 0,81–2,30).

Следовательно, у пациентов с СНсФВ депрескрайбинг препаратов, влияющих на РААС, и ББ представляется нецелесообразным. Вопросы депрескрайбинга дигоксина и других ЛС (диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и некоторые другие) нуждается в изучении в специально спланированных клинических исследованиях.

Исследования по снижению доз ЛС для лечения ХСН

Как при СНнФВ, так и при СНсФВ могут быть актуальны указанные в начале обзора режимы депрескрайбинга 1 и 2 для диуретиков и режим 2 для дигоксина. Тогда как возможность даже снижения дозы блокаторов РААС и ББ представляется намного менее вероятной.

Мы провели поиск систематических обзоров по темам «deprescribing», «withdraw», «cessation», «cease»,

«discontinue», «stop», «interrupt» и связанным словам «heart failure», «cardiomyopathies», «dilated cardiomyopathy», «left ventricular dysfunction», в результате чего нашли 2 систематических обзора – R. D. Turgeon [38] и M. S. Khan с соавт. [39].

В систематический обзор R. D. Turgeon [38] вошли 14 РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность лечения ХСН в зависимости от дозировки применяемых ЛС (высокие или низкие). Дозировки ЛС, используемые в этих исследованиях, представлены в таблице 1. Авторами были включены 7 исследований, посвященных иАПФ [n=5817, продолжительность от 3 до 46 месяцев (39–58 месяцев)], из них 3 исследования – СНнФВ, 2 исследования – СНнФВ и СНпФВ, 2 – с неизвестной ФВ], 3 исследования по БРА (n=4,908, период наблюдения от 3 до 56 месяцев (межквартильный размах 41–66), все – СНнФВ) и 5 исследований по ББ (n=1,018, продолжительность от 3 до 12 месяцев, все – СНнФВ). В качестве конечных точек использовались: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, госпитализации от всех причин, госпитализация из-за ХСН, ухудшение ФК ХСН, серьезные неблагоприятные события, прекращение участия в исследовании из-за нежелательных событий, гипотензия, головокружение, гиперкалиемия, нарушение функции почек, кашель [38]. Описание высоких и низких доз приведены в таблице 1.

В результате мета-анализа [38] было определено, что прием высоких доз этих ЛС ассоциирован со сниженным риском госпитализации: для иАПФ ОР 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,92) или на 51 человека меньше на 1 000 пациентов (95% ДИ: 27–71), для БРА ОР – 0,91 (95% ДИ: 0,84–0,99) или на 32 человека меньше на 1 000 пролеченных пациентов (95% ДИ: 27–71), для ББ снижение риска было статистически незначимым – ОР 0,45 (95% ДИ: 0,11–1,86), на 16 человек меньше ((–4)–26 на 1000 пролеченных больных).

Однако, в течение примерно 2–4 лет наблюдения лечение более высокими дозами иАПФ, БРА или ББ статистически значимо не снижало общую смертность по сравнению с низкими: иАПФ – ОР 0,94 (95% ДИ: 0,87–1,02) или на 19 смертей меньше на 1000 пациентов (от (–6) до 40), БРА – ОР 0,96 (95% ДИ: 0,87–1,04) или на 12 смертей меньше на 1000 пациентов (от (–12) до 40), ББ – ОР 0,25 (95% ДИ: 0,06–1,01) или на 36 смертей меньше на 1000 пациентов (от 0 до 45). Высокие дозы иАПФ и БРА по сравнению с низкими дозами не оказали значимого влияния и на сердечно-сосудистую смертность: в отношении иАПФ – ОР 0,92 (95% ДИ: 0,85–1,01) или на 30 меньше на 1000 пациентов (от (–4) до 55), в отношении БРА – ОР 0,93 (95% ДИ: 0,83–1,04) или на 17 меньше на 1000 пациентов (от (–12) до 42). Данные о ББ по этой конечной точке не приведены.

Таблица 1. Определения низких и высоких доз в РКИ, включенных в мета-анализ R. D. Turgeon и соавт. [38]

Исследование	Лекарственное средство	Высокая доза, мг/сут.	Низкая доза, мг/сут.	ФВ ЛЖ, %
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
ATLAS (1999 г.)	Лизиноприл	32,5–35	2,5–5	23±6 – обе группы
CASSIS (1995 г.)	Спироприл	6	1,5	28±8
CHIPS (2000 г.)	Каптоприл	100	50	<45
D.J. van Veldhuisen и соавт. (1998 г.)	Имидаприл	10	2,5	<45, средняя ФВ 34
HEDS (2000 г.)	Эналаприл	60	20	НД – 20,0±9,8, ВД – 18,8±8,1
NETWORK (1998 г.)	Эналаприл	20	5	Нет данных
R. Pacher и соавт. (1996 г.)	Эналаприл	40	10	Нет данных
Блокаторы рецепторов ангиотензина II				
E. P. Navranek и соавт. (1999 г.)	Ирбесартан	150	12,5	<40, средняя ФВ – 24
HEAAL (2009 г.)	Лозартан	150	50	33 (27-37)
STRETCH (1999 г.)	Кандесартан	16	4	39 (30-40)
Бета-адреноблокаторы				
J-CHF (2013 г.)	Карведилол	20	2,5	≤40, средняя ФВ – 30
MOCHA (1996 г.)	Карведилол	50	12,5	≤35, средняя ФВ – 23
MUCHA (2004 г.)	Карведилол	20	5	<40 средняя ФВ – 30
M.R. Bristow и соавт. (1994 г.)	Букиндолол	200	12,5	<40, средняя ФВ – 24

ВД – высокие дозы, НД – низкие дозы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival; CASSIS – Czech and Slovak spirapril intervention study; CHIPS – Long-term effects of clinical outcome with low and high dose in the Captopril in Heart Insufficient Patients Study; HEAAL – the Heart Failure End Point Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan; HEDS – High Enalapril Dose Study; J-CHF – Japanese chronic heart failure study; MOCHA – the Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment trial; MUCHA – the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment trial; NETWORK – Network of General Practitioners and Hospital Physicians Involved in the Study of Low versus High Doses of Enalapril in Patients with HF; STRETCH – Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilxetil in Heart Failure.

Что же касается побочных эффектов более высоких доз ЛС по сравнению с низкими, то высокие дозы ББ статистически значимо повышали только риск головокружения (ОР 1,59, 95% ДИ: 1,00–2,52), высокие дозы иАПФ – риск гипотензии (ОР 1,60, 95% ДИ: 1,28–2,00), головокружения (ОР 1,39, 95% ДИ: 1,22–1,59), гиперкалиемии (ОР 1,87, 95% ДИ: 1,39–2,51), повышения креатинина (ОР 1,46, 95% ДИ: 1,18–1,81), при этом риск кашля, как ни странно, оказался ниже (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,71–0,97). На фоне приема высоких доз БРА по сравнению с низкими статистически значимо был выше риск гипотонии (ОР 1,40, 95% ДИ: 1,15–1,72), гиперкалиемии (ОР 1,48, 95% ДИ: 1,20–1,83), повышения уровня креатинина (ОР 1,41, 95% ДИ: 1,24–1,60). При этом не выявлено статистически значимых различий между высокими и низкими дозами по риску отмены всех анализируемых групп ЛС в связи с развитием НЛР [38].

Авторы мета-анализа подчеркивают [38], что с учетом того, что польза иАПФ, БРА и ББ накапливается в течение нескольких месяцев, а побочные эффекты возникают рано после старта терапии или увеличения дозы, следует придерживаться рекомендаций о начале приема этих групп препаратов в низких дозах и постепенно титровать их, контролируя переносимость лечения [38].

В мета-анализ M.S. Khan с соавт. [39] были включены 6 исследований (4841 пациент в группе приема низ-

ких доз и 4330 пациентов – высоких доз блокаторов РААС). По сравнению с низкой дозой, высокие дозы иАПФ или БРА незначительно снижали смертность от всех причин (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,89–1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$) и частоту комбинированной конечной точки – госпитализация в связи с СН/смертность от всех причин (ОР 0,93, 95% ДИ: 0,87–1,00; $p=0,04$; $I^2=39,8\%$). При анализе частоты госпитализаций в связи с СН между группами статистически значимых различий не обнаружено (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,70–1,26; $p=0,68$; $I^2=31,7\%$) [39].

Однако нужно отметить, что в отличие от систематического обзора M.S. Khan с соавт. [39], R. D. Turgeon с соавт. [38] оценивали еще и риск развития нежелательных явлений, которые могут снижать качество жизни пациентов и диктовать необходимость отмены препаратов. В исследовании M.S. Khan с соавт. [39] проведен объединенный анализ по блокаторам РААС (иАПФ и БРА), кроме того, авторы не оценивали качество доказательств по GRADE в отличие от метаанализа R. D. Turgeon с соавт. [38].

В результате всей совокупности представленных в настоящем обзоре данных вопрос о снижении дозы блокаторов РААС и ББ у пациентов как с низкой, так и с сохраненной ФВ представляется нецелесообразным за исключением ситуаций с развитием на фоне их приема НЛР.

Заключение

Депрескрайбинг при ХСН имеет ограниченный потенциал применения из-за высокого риска несостоятельности вмешательства и очевидного влияния ряда групп ЛС на прогноз и выраженность клинической симптоматики у пациентов с ХСН. Полная отмена ЛС, за исключением, возможно, диуретиков – неперспективный и даже опасный режим депрескрайбинга при ХСН. Также представляется нецелесообразным снижение доз блокаторов РААС и ББ. Представляется возможным рассмотреть такие формы депрескрайбинга, как снижение дозы и/или отмена диуретиков и дигок-

сина, однако польза и вред данного вмешательства должны быть специально изучены в рамках хорошо спланированных РКИ.

Список сокращений

НУНА – New York Heart Association
(Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jetha S. Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing. The Consultant Pharmacist. 2015;30(9):527–32. DOI: 10.4140/TCP.n.2015.527
- Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Kotovskaya Yu. V., Pereverzev A. P., Krasnov G. S. Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly. Clinical pharmacology and therapy. 2019;27(1):70–4. [Russian: Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):70–4]. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74
- Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can Medications be Safely Withdrawn in Patients With Stable Chronic Heart Failure? Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Cardiac Failure. 2014;20(7):S22–32. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.04.013
- Kennel PJ, Kneifati-Hayek J, Bryan J, Banerjee S, Sobol I, Lachs MS et al. Prevalence and determinants of Hyperpolypharmacy in adults with heart failure: an observational study from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). BMC Cardiovascular Disorders. 2019;19(1):76. DOI: 10.1186/s12872-019-1058-7
- Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE, de Boer M, Creus MT, de Andrés AL et al. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients: An IPDMA on factors associated with ADEs in surgical and non-surgical inpatients. British Journal of Clinical Pharmacology. 2015;79(4):548–57. DOI: 10.1111/bcp.12504
- Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1997;336(8):S25–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801
- De Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Loh H, Nicholson A et al. Effects of applying a standardised management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure. European Journal of Heart Failure. 2007;9(4):415–23. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.003
- Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Maslowski AH, Scandrett MS, Penman T. Hemodynamic and hormonal responses during captopril therapy for heart failure: Acute, chronic and withdrawal studies. The American Journal of Cardiology. 1982;49(6):1497–501. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90367-8
- Maslowski A, Ikram H, Gary Nicholls M, Espiner E, Turner J. Haemodynamic, hormonal, and electrolyte responses to withdrawal of long-term captopril treatment for heart failure. The Lancet. 1981;318(8253):959–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91157-0
- Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(6):1557–63. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90578-O
- Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, Komajda M, Jaarsma W, Bobbio M et al. The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). Cardiovascular Drugs and Therapy. 2004;18(1):57–66. DOI: 10.1023/B: CARD.0000025756.32499.6f
- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. Heart. 1980;44(2):134–42. DOI: 10.1136/hrt.44.2.134
- Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. 1989;80(3):551–63. DOI: 10.1161/01.CIR.80.3.551
- Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can β -blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? American Heart Journal. 1999;138(3):456–9. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70147-X
- Richardson A, Scriven AJ, Poole-Wilson PA, Bayliss J, Parameshwar J, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. The Lancet. 1987;330(8561):709–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91074-9
- Carter Grinstead W, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 1994;73(12):881–6. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90815-X
- Magnani B. Converting enzyme inhibition and heart failure. The American Journal of Medicine. 1988;84(3):87–91. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90210-0
- Walma E, van Dooren C, Prins A, van der Does E, Hoes A. Withdrawal of long term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. BMJ. 1997;315(7106):464–8. DOI: 10.1136/bmj.315.7106.464
- Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Méndez S, Nieto E et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2005;7(5):892–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.09.006
- Braunschweig F. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. European Heart Journal. 2002;23(1):59–69. DOI: 10.1053/euhj.2001.2690
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(4):955–62. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90403-N

22. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(1): 1–7. DOI: 10.1056/NEJM199307013290101
23. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? *The American Journal of Medicine*. 1982;73(2):244–50. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90186-3
24. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihai H, Rideout E, Halcrow S et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1988;61(4):371–5. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90947-2
25. Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH et al. Heart Failure in Outpatients: A Randomized Trial of Digoxin versus Placebo. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(12):699–705. DOI: 10.1056/NEJM198203253061202
26. Taggart AJ, Johnston GD, McDevitt DG. Digoxin Withdrawal After Cardiac Failure in Patients with Sinus Rhythm. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1983;5(2):229–34. DOI: 10.1097/00005344-198303000-00011
27. Shammas NW, Harris ML, McKinney D, Hauber WJ. Digoxin withdrawal in patients with dilated cardiomyopathy following normalization of ejection fraction with beta blockers. *Clinical Cardiology*. 2001;24(12):786–7. DOI: 10.1002/clc.4960241207
28. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1944–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.020
29. Wieshammer S, Hetzel M, Hetzel J, Henze E, Hombach V. Effects of Chronic Nitrate Therapy on Left-Ventricular Volume in Patients with Heart Failure Secondary to Coronary Disease Already Treated with Captopril: A Withdrawal Study. *Cardiology*. 2001;95(2):61–5. DOI: 10.1159/000047347
30. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C et al. The Warfarin/Aspirin study in heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2004;148(1):157–64. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.010
31. Moon J, Ko Y-G, Chung N, Ha J-W, Kang S-M, Choi E-Y et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(5):e147–150. DOI: 10.1016/S0828-282X(09)70497-0
32. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *American Heart Journal*. 2006;152(3):509–13. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.008
33. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58 (6S): 8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
34. Van Kraaij DJW, Jansen RWMM, Bouwels LHR, Gribnau FWJ, Hoefnagels WHL. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(12):1461–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00795-5
35. Tran RH, Aldemerdash A, Chang P, Sueta CA, Kaufman B, Asafuadjei J et al. Guideline-Directed Medical Therapy and Survival Following Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(4):406–16. DOI: 10.1002/phar.2091
36. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):7-81.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
38. Turgeon RD, Kolber MR, Loewen P, Ellis U, McCormack JP. Higher versus lower doses of ACE inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers and beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212907. DOI: 10.1371/journal.pone.0212907
39. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, Greene SJ, Vaduganathan M, Khan H et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(8):e003956. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003956