

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов (от имени группы исследователей)
Государственное учреждение «Национальный научный центр
«Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», Киев

Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка

Введение

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) — клинический синдром, который характеризуется быстрым возникновением одышки, усталости и/или отеков в результате нарушения работы сердца со снижением сердечного выброса, что часто ведет к госпитализации и необходимости проведения неотложной терапии (Gheorghide M. et al., 2009; Воронков Л.Г. та співавт., 2012). Эта патология является ведущей причиной госпитализации как в США и странах Европы, так и в Украине. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ежегодно в США при выписке из стационара диагноз острой сердечной недостаточности (ОСН) является основным в ≈1 млн случаев, сопутствующим — еще в 2 млн (DiDomenico R.J. et al., 2004). Частота ранних повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН) довольно высока и составляет 20% на протяжении 30 дней и 50% — на протяжении 6 мес после выписки (Nieminen M.S. et al., 2005; McMurray J.J. et al., 2012). Отметим, что на протяжении последних двух десятилетий 30-дневная смертность при ОСН остается неизменной и составляет >10%.

Исходя из результатов Фремингемского исследования (Framingham Heart Study — FHS), в период 1959–1969 гг. 30-дневная и годовая смертность среди пациентов с ОДСН составила 12 и 28%, 1990–1999 гг. — 11 и 28% соответственно. На сегодняшний день внутривоспитальная летальность составляет 4–8%, а на протяжении 6 мес — 25–30%; средняя продолжительность госпитального лечения составляет 4–6 дней. Эти данные подтверждаются крупными регистрами, такими как Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE), Euro Heart

Survey Programme (Cleland J.G. et al., 2003; Abraham W.T. et al., 2005; Santoro G.M. et al., 2008). С учетом этого госпитализацию по поводу ОСН следует рассматривать как серьезное неотложное состояние. Затраты на лечение пациентов с СН составляют 1–2% общих затрат на здравоохранение, ≈75% затрат связаны с лечением в стационаре. Тяжелая СН и острая декомпенсация являются наиболее затратными неотложными состояниями в кардиологии (Fox K.A. et al., 2007).

Несмотря на очевидный успех, достигнутый в лечении при сердечно-сосудистых заболеваниях, этот синдром продолжает оставаться ведущей причиной неблагоприятного прогноза. Более того, несмотря на исследование ряда фармакологических средств и механических устройств, направленных на снижение смертности и летальности у таких пациентов, результаты не трансформировались в улучшение выживаемости (Gheorghide M. et al., 2005).

У большинства пациентов ухудшение состояния происходит от нескольких дней до нескольких недель, зачастую бывает трудно определить начало ухудшения симптомов, особенно это относится к пациентам с длительным анамнезом ХСН. Самыми частыми причинами декомпенсации ХСН являются несоблюдение режима медикаментозной терапии и диеты (водно-солевого баланса), а также резистентность к диуретической терапии. Первичными причинами кардиального характера, приводящими к декомпенсации ХСН, являются новая или ухудшение предшествующей ишемии миокарда, новый инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий (ФП) и другие нарушения ритма сердца. К некардиальным причинам относят ухудшение течения артериальной гипертензии, анемию, заболевания щитовидной железы, интоксикацию (кокаиновую, алкогольную), новые или обострение существующих инфекций.

Первые рекомендации по лечению ОСН опубликованы в США в 2004 г., в Европе — в 2005 г., в Украине — в 2008 г. (DiDomenico R.J. et al., 2004; Nieminen M.S. et al., 2005). Рандомизированные клинические исследования (как инструмент оценки эффективности современной терапии и разработки новых стратегий) лишь сравнительно недавно применены у пациентов с ОСН.

В Украине до 2008 г. вместо термина «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» использовали термин «хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации». После принятия национальных рекомендаций и изменения классификации стали применять термин «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» (Пархоменко О.М. та співавт., 2007).

Научно-исследовательские работы последнего времени свидетельствуют о том, что в основе патологических процессов в сердце при СН лежит нарушение функционирования мембран клеток (активация фосфолипаз и оксигеназ), образование свободных радикалов, активация перекисного окисления липидов, активация патологических цитокинов, дисфункция эндотелия, экспрессия апоптоза кардиомиоцитов и др. Ведущую роль в этом патологическом процессе играет активация липоксигеназы и образование производных арахидоновой кислоты, которые уменьшают коронарную перфузию, ухудшают электрическую стабильность миокарда, отрицательно влияют на реологические свойства крови. Поэтому торможение активности липоксигеназы является важным направлением в лечении больных СН. Кроме того, в патогенезе прогрессирования СН большое значение имеют процессы нарушения метаболизма оксида азота, вызывающие гиперпродукцию свободных радикалов кислорода и пероксинитрита (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2005; Мойбенко А.А. и соавт., 2008).

На сегодня доказано, что кверцетин (препарат Корвитин®) влияет на активность ферментов, участвующих в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, липоксигеназ, циклооксигеназ), активацию свободнорадикальных процессов, продукцию оксида азота, протеинкиназу и др. Растворимый кверцетин (Корвитин®) предотвращает повышение внутриклеточного Ca^{++} в тромбоцитах и тормозит их агрегацию, способствуя торможению процессов тромбогенеза (Мойбенко А.А. и соавт., 2008).

Косновным положительным эффектам препарата следует отнести его коронаро-вазодилаторное действие, частично опосредованное высвобождением оксида азота, а также ингибированием активности протеинкиназы С. Доказано, что Корвитин® восстанавливает механизмы активного транспорта Ca^{++} в саркоплазматическом ретикулуме.

В клиническом исследовании с участием пациентов с острым ИМ (ОИМ) показана безопасность применения внутривенной формы кверцетина в ранние сроки заболевания. Установлено, что раннее применение препарата Корвитин® в комплексной терапии ОИМ уменьшает выраженность аритмии, острой левожелудочковой недостаточности, рецидивирования болевого синдрома, частоты применения наркотических анальгетиков. Корвитин® способствовал быстрой стабилизации зоны некроза и уменьшению массы некротизированного миокарда, уменьшал прогностически неблагоприятные процессы ранней дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) и повышал общую сократительную способность миокарда (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2005).

Вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость данного исследования у пациентов с ОДСН.

Объект и методы исследования

Популяция пациентов

В открытом рандомизированном сравнительном с параллельными группами многоцентровом исследовании в клиниках Украины (Список исследовательских центров и исследователей — см. 75–76) принял участие 91 пациент с диагнозом застойной СН с систолической дисфункцией ЛЖ, находящийся на стационарном лечении. Протокол исследования разработан в соответствии с международными стандартами проведения клинических исследований и одобрен Государственным экспертным фармакологическим центром (протокол ВНФЗ 0602, версия 1 от 30.05.2006 г. с изменениями от 01.07.2010 г. № 3).

Пациентов распределили на две группы. Основная группа (n=62) состояла из двух подгрупп: пациенты 1-й подгруппы (n=28) получали исследуемый препарат Корвитин® по 1-й схеме в течение 5 сут на фоне стандартной терапии; пациенты 2-й подгруппы (n=34) получали Корвитин® по 2-й схеме в течение 5 сут на фоне стандартной терапии. Пациенты контрольной группы (n=29) получали стандартную тера-

пию согласно рекомендациям по лечению пациентов с застойной СН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет;
- наличие симптомов застойной СН и систолической дисфункции ЛЖ коронарогенного и некоронарогенного генеза и клинической тяжестью состояния ≥ 9 баллов по оценочной шкале, нуждающиеся во внутривенном введении петлевого диуретика (фуросемида, торасемида);
- длительность госпитализации по поводу ОДСН ≤ 24 ч до момента включения в исследование;
- наличие диагноза СН на протяжении последних 12 мес и фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$ на момент включения в исследование;
- синусовый ритм;
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- способность больного к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- последнее внутривенное введение фуросемида < 3 ч до включения в исследование;
- гиперчувствительность к исследуемому препарату в анамнезе;
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ≤ 90 мм рт. ст.);
- СН на фоне клапанных поражений сердца, деструкции клапанов, отрыва папиллярных мышц, подлежащих хирургической коррекции;
- ФП на момент рандомизации;
- брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 50 уд./мин);
- период беременности или кормления грудью;
- ОИМ и нестабильная стенокардия в течение последних 3 мес;
- хроническая почечная недостаточность;
- уровень креатинина в плазме крови > 240 мкмоль/л;
- любые другие сопутствующие заболевания, способные существенно повлиять на результат исследования;
- злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами;
- применение препаратов, не рекомендованных данным протоколом;
- участие в любом другом клиническом испытании в течение последних 6 мес.

Схемы применения препарата Корвитин®

1-я схема

Общая курсовая доза препарата Корвитин® — 8 г (16 флаконов). Первое введение: 1 г препарата растворяли в 50 мл физиологического раствора NaCl и вводили внутривенно на протяжении 15–20 мин. Инфузию в той же дозе повторяли спустя 12 ч. На 2-е и 3-е сутки препарат вводили

2 раза в сутки по 1 г; на 4-е и 5-е сутки — 2 раза в сутки по 0,5 г.

2-я схема

Общая курсовая доза препарата Корвитин® — 4,5 г (9 флаконов). Первое введение: 1 г препарата растворяли в 50 мл физиологического раствора NaCl и вводили внутривенно на протяжении 15–20 мин. Инфузию повторяли спустя 12 ч в дозе 0,5 г. На 2-е и 3-е сутки препарат вводили 2 раза в сутки по 0,5 г; на 4-е и 5-е сутки — 1 раз в сутки в дозе 0,5 г.

Курс лечения составил 5 сут.

Обследование пациентов проводили с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Объективное обследование включало:

- измерение ЧСС, частоты дыхания и АД;
- осмотр кожи и слизистой оболочки;
- аускультацию сердца и легких;
- пальпацию и перкуссию живота;
- измерение массы тела.

Клиническое состояние больных оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (1999).

Лабораторные исследования включали:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови;
- забор проб крови для оценки маркеров воспаления и гемодинамического стресса (С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли (ФНО)- α , фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor — VWF), мозговой натрий-уретический пептид (МНУП)).

Инструментальные исследования включали:

- двухмерную эхокардиографию (эхоКГ);
- электрокардиографию (ЭКГ).

Конечные точки

Критерии эффективности исследуемого препарата:

- повышение ФВ ЛЖ;
- уменьшение диастолического объема полости ЛЖ;
- уменьшение суммы баллов комплексной оценки клинического состояния пациентов, согласно ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (1999).

Оценку эффективности исследуемого препарата проводили на основании комбинированной переменной, измеряемой в баллах (0–3 балла), которая характеризовалась изменениями основных инструментальных и клинических показателей — величины ФВ ЛЖ, конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ и суммы баллов оценки тяжести состояния пациента по шкале В.Ю. Мареева.

Учитывая исходное состояние пациентов и сравнительно непродолжительный период применяемой терапии, для пороговых значений изменения основных показателей взяты следующие значения:

- для изменения ФВ ЛЖ — увеличение на $> 5\%$;
- для изменения КДО полости ЛЖ — уменьшение на $\geq 5\%$;
- для изменения тяжести состояния пациентов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева — уменьшение суммы баллов на ≥ 6 .

Шкала главной переменной эффективности, являющейся комбинированной переменной, приведена в табл. 1.

Безопасность и переносимость исследуемого препарата оценивали на основании субъективных симптомов и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывали динамику лабораторных показателей, а также частоту возникновения и характер побочных реакций.

Статистический анализ

Статистическую выборку количества пациентов рассчитывали на основе современного программного обеспечения с учетом предполагаемых изменений в группах (первичная комбинированная переменная) для достижения статистически значимой разницы между исследуемыми группами.

Результаты исследований обрабатывали с помощью критерия Стьюдента, Шапиро — Уилка, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

Демографические параметры показаны в табл. 2. Из общего числа пациентов 78% были мужского пола, средний возраст составил 60,8 года. У 88% пациентов отмечали ишемическую болезнь сердца (ИБС), у 71% — перенесенный ИМ. Пациенты всех групп были сопоставимы по показателям ЭКГ и эхоКГ. Сумма баллов комплексной оценки клинического состояния пациентов согласно ШОКС в модификации В.Ю. Мареева на момент рандомизации в исследование также была идентичной.

ФВ, КДО и сумма баллов по шкале В.Ю. Мареева были основными составляющими, которые формировали комбинированную главную переменную. Каждый из трех критериев в большей или меньшей степени внес свой вклад в основную критерий эффективности. Оценка относительного изменения ФВ, КДО и суммы баллов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева представлена в табл. 3.

Относительное изменение средних значений анализируемых показателей по сравнению с исходным состоянием вычисляли по формуле:

$$\chi(\%) = \frac{(T_1 - T_{0-е\ сутки})}{T_{0-е\ сутки}} \cdot 100\%$$

где $T_1 = T_{1-я\ сутки}, T_{3-и\ сутки}, T_{5-я\ сутки}$ и $T_{10-я\ сутки}$.

Для анализа оценки значимости изменения анализируемых показателей в каждой группе выполнен дисперсионный анализ по смешанной модели: зависимая переменная — анализируемый показатель, фактор «время» — фиксированный показатель (уровни: $T_{0-я\ сутки}, T_{3-и\ сутки}$ и $T_{10-я\ сутки}$ для ФВ и КДО; $T_{0-я\ сутки}, T_{1-я\ сутки}, T_{3-и\ сутки}, T_{5-я\ сутки}$ и $T_{10-я\ сутки}$ для суммы баллов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева). Поскольку показатели во всех группах были распределены нормально, то выполненный дисперсионный анализ можно считать правомерным.

Результаты контрастного анализа показали, что увеличение ФВ в 1-й подгруппе

Таблица 1

		Шкала главной переменной эффективности	
Баллы	Выраженность эффекта	Описание	
3	Сильно выражен	Выполнение всех трех условий: - увеличение ФВ на >5%; - уменьшение КДО на >5%; - уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева на >6 баллов	
2	Умеренно выражен	Выполнение двух условий: - увеличение ФВ на >5%; - уменьшение КДО на >5%; - уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева на >6 баллов	
1	Слабо выражен	Выполнение одного из условий: - увеличение ФВ на >5%; - уменьшение КДО на >5%; - уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева на >6 баллов	
0	Отсутствие эффекта	Невыполнение ни одного из условий: - увеличение ФВ на >5%; - уменьшение КДО на >5%; - уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева на >6 баллов	

Таблица 2

Параметр	Клинико-anamnestические показатели		
	1-я подгруппа (n=28)	2-я подгруппа (n=34)	Контрольная группа (n=29)
Мужской пол	22 (78,6)	28 (82,3)	21 (72,4)
Возраст, лет	60,3±8,7	60,4±12,2	61,4±8,4
Масса тела, кг	85,5±14,9	84,2±15,8	85,0±16,4
Рост, см	170,9±8,4	170,6±6,8	168,9±7,3
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±5,8	28,9±4,8	29,7±5,0
ИБС, %	89,3	85,3	89,7
ИМ, %	67,9	76,5	55,2
Гипертоническая болезнь, %	67,9	58,8	69,0
ФП/ТП, %*	7,1	14,7	3,5
Сахарный диабет 2-го типа, %	21,4	17,6	13,8
ЧСС, уд/мин	77,5±12,8	77,9±12,4	77,2±15,1
Q-Tс, мс*	0,41±0,07	0,38±0,05	0,39±0,05
КДО, мл	218,8±74,3	218,0±66,1	230,6±76,3
КСО, мл*	151,3±53,1	151,4±51,1	154,6±58,9
ФВ, %	33,2±6,2	32,3±7,1	33,3±5,6
Сумма баллов	11,7±2,7	11,6±2,0	11,4±1,7
МНУП, пг/мл	159,3±154,2	156,1±148,9	151,8±130,1

ФП/ТП — фибрилляция и/или трепетание предсердий; Q-Tс — скорректированная (относительно ЧСС) величина интервала Q-T; КСО — конечно-систолический объем.

Таблица 3

Результаты оценки относительного изменения ФВ, КДО и суммы баллов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева

Показатель	Время	Группа			объединенная основная
		контрольная	1-я подгруппа основной группы	2-я подгруппа основной группы	
ФВ	T _{0-я сутки}	4,35%	6,40%	6,77%	6,60%
	T _{10-я сутки}	14,10%	16,71%	15,40%	16,00%
КДО	T _{0-я сутки}	-0,49%	-4,03%	-2,65%	-3,27%
	T _{10-я сутки}	-8,57%	-9,07%	-5,58%	-7,17%
Сумма баллов по шкале В.Ю. Мареева	T _{0-я сутки}	-10,91%	-9,76%	-11,90%	-10,93%
	T _{10-я сутки}	-34,24%	-43,90%	-40,51%	-42,05%
В.Ю. Мареева	T _{1-я сутки}	-46,97%	-55,79%	-55,19%	-55,46%
	T _{10-я сутки}	-57,58%	-66,16%	-67,09%	-66,67%

основной группы являлось достоверным на 3-и (p<0,025) и 10-е сутки (p<0,025) по сравнению с исходным состоянием, во 2-й подгруппе основной группы — на 3-и (p<0,001) и 10-е сутки (p<0,001) соответственно. В то время как в контрольной группе это увеличение было значимым лишь на 10-е сутки (p<0,001).

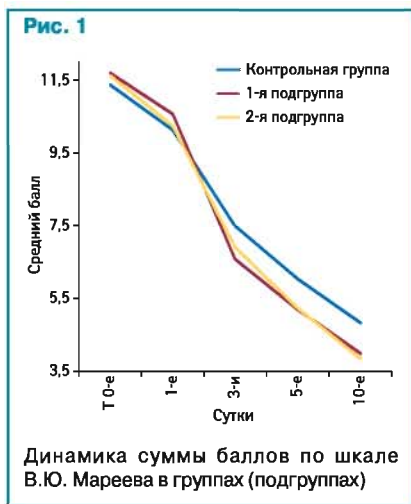
Уменьшение КДО по сравнению с исходным состоянием было статистически значимым во всех группах и подгруппах на 10-е сутки и статистически незначимым — на 3-и сутки.

Динамика суммы баллов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева в группах (подгруппах) отражена на рис. 1. Так, начиная с 3-х суток, у пациентов основной группы отмечена разница >1 балла вплоть

до 10-х суток наблюдения. Это свидетельствует о том, что применение препарата Корвитин® в комплексной терапии приводило к более быстрому регрессу симптомов, характеризующих тяжесть состояния пациентов.

Уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева в сравнении с исходным состоянием было статистически значимым во всех анализируемых точках времени (T_{1-я сутки}, T_{3-и сутки}, T_{5-я сутки} и T_{10-я сутки}) и группах (подгруппах), однако отметим, что на фоне применения препарата Корвитин® как в 1-й, так и во 2-й подгруппе на 5-е и 10-е сутки разница составляла 1 балл, то есть тяжесть состояния пациентов была менее выражена.

Согласно протоколу, по Шкале главной переменной эффективности, результаты

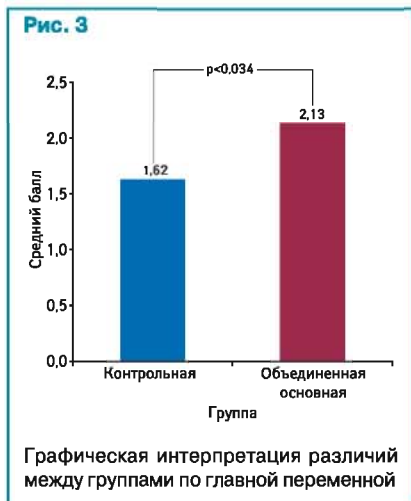


динамики показателей ФВ, КДО и динамики тяжести состояния пациентов были переведены в баллы (эффект сильно выражен — 3 балла, умеренно выражен — 2 балла, слабо выражен — 1 балл, отсутствие эффекта — 0 баллов) и суммированы в каждой группе.

Данные в виде процентного соотношения эффективности в сравниваемых группах представлены на рис. 2.

Сильно выраженный эффект отмечали у 34,35% пациентов группы, дополнительно к стандартной терапии получавшей препарат Корвитин® (объединенная группа), по сравнению с 24,14% в контрольной группе. Умеренно выраженный эффект отмечен у 47,59 и 34,48%, слабо выраженный — у 14,81 и 20,69%, эффект отсутствовал у 3,25 и 20,69% пациентов соответственно. В целом сильно и умеренно выраженный эффект в группе применявших препарат Корвитин®, достоверно выше (81,94%) по сравнению с контрольной группой (58,62%) ($p < 0,05$), а слабо выраженный эффект и отсутствие эффекта — ниже (41,38 и 18,06% соответственно).

Результаты сравнения исследуемых групп по основному критерию эффективности (увеличение ФВ ЛЖ на $>5\%$, уменьшение КДО полости ЛЖ на $>5\%$, уменьшение суммы баллов по шкале В.Ю. Мареева на ≥ 6 баллов) представлено на рис. 3, где показано, что по главной переменной эф-



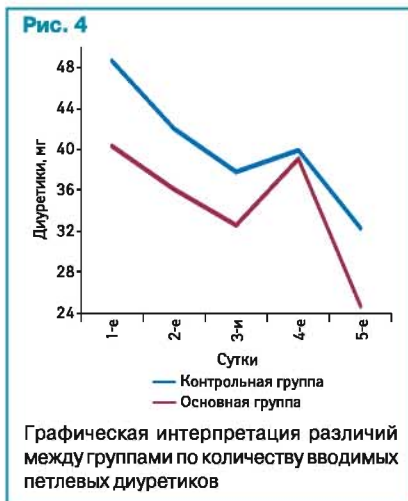
фективности терапия, включающая препарат Корвитин®, статистически значимо ($p = 0,034$) превосходит базовую терапию. Различия между 1-й и 2-й подгруппами основной группы по главной переменной эффективности сопоставимы.

Результаты анализа изменений маркеров воспаления и гемодинамического стресса (МНУП, WWF, СРБ и ФНО- α) свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между подгруппами, основной объединенной группой и контрольной группой.

Графически суммарно дозы петлевых диуретиков в исследуемых группах представлены на рис. 4.

Как видно, суммарные дозы петлевых диуретиков в контрольной группе в период 1–5-х суток выше по сравнению с основной группой, где применяли внутривенную форму препарата Корвитин®. Анализ первых 5 сут диуретической терапии выбран именно потому, что в этот период проводят основную патогенетическую терапию. Подсчет общей суммарной дозы применяемых петлевых диуретиков показал отсутствие ее статистического отличия в основной и контрольной группах ($226,7 \pm 20,4$ и $198,1 \pm 13,7$ мг соответственно).

Согласно протоколу исследования, анализ диуретической терапии и водного баланса следует осуществлять путем комплексной оценки соотношений вводи-



мого фуросемида, суточного диуреза, изменения массы тела пациента. Исследование массы тела является важным показателем, особенно в динамике лечения, поскольку, по результатам регистра ADHERE, у половины пациентов не достиглось снижения этого показателя (Abraham W.T. et al., 2005). В связи с этим массу тела пациентов измеряли в 1-е и 10-е сутки лечения. Результаты анализа динамики массы тела показали, что она статистически значимо уменьшалась во всех группах (подгруппах). Это свидетельствует о том, что у всех пациентов достигнут эффективный контроль водного баланса (количество введенной и выпитой жидкости, диурез) и они получали петлевые диуретики в адекватной дозе.

В качестве одной из вторичных переменных рассматривали анализ частоты развития комбинированной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН в течение 180 дней наблюдения), что является золотым стандартом при проведении многоцентровых рандомизированных клинических исследований, однако для получения статистической разницы требуется огромное количество пациентов. Анализируя данные клинических исследований за последние 5 лет, при планировании исследований все чаще прибегают к комбинированному клиническому точкам, оценке одышки, гемодинамических параметров (Allen L. et al., 2009). Изначально анализ комбинированной конечной точки относили к дополнительным критериям эффективности, но в связи с недостаточностью большой исследуемой выборкой, а также с внесением изменений в протокол исследования и уменьшением числа наблюдений она утратила свое значение. С другой стороны, малое число осложнений объясняется тем, что в клинических исследованиях пациенты регулярно наблюдаются, получают максимальную медикаментозную терапию, вовремя проводится коррекция лечения. В реальной клинической практике частота осложнений выше, поскольку эти данные получают из крупных регистров, что следует учитывать при планировании и статистическом обосновании предполагаемой выборки.

Результаты сравнительного анализа частоты развития комбинированной конечной точки в исследуемых группах при помощи точного критерия Фишера показали недостоверные различия между контрольной и основной объединенной группами ($p = 0,211$), контрольной группой и 1-й подгруппой основной группы ($p = 0,423$), контрольной группой и 2-й подгруппой основной группы ($p = 0,092$).

Дополнительно проведен сравнительный анализ контрольной группы отдельно с 1-й и 2-й подгруппами основной группы по главной переменной, с рассмотрением главной переменной как дихотомической (категории «достаточный эффект» и «недостаточный эффект»). С целью элиминации эффекта множественных сравнений снизили уровень значимости в 2 раза (до $p = 0,025$ для каждого сравнения). Используя точный критерий Фишера, полу-

чили следующие результаты: при сравнении 1-й подгруппы и контрольной группы $p=0,155$ (различия статистически незначимы), при сравнении 2-й подгруппы и контрольной группы $p=0,0237$ (различия статистически значимы при $p=0,025$).

Результаты анализа побочных явлений, в том числе по такому критерию, как кардиоваскулярная смерть, показали отсутствие существенных отличий между группами. Частота серьезных побочных явлений, выявляемых при курсовом лечении, была незначимой и не связана с применением препарата Корвитин®.

На основании анализа регистрации серьезных и несерьезных побочных явлений и/или реакций, оценки клинико-лабораторных показателей, применение препарата Корвитин® в дополнение к стандартной медикаментозной терапии является безопасным. Согласно полученным результатам, отмечена хорошая переносимость препарата у всех пациентов основной и контрольной групп.

На сегодняшний день лечение пациентов с ОДСН представляет огромную проблему (Gheorghiadu M. et al., 2005). Согласно рекомендациям АНА, ACC, ESC по лечению пациентов с ОДСН, в арсенале врачей имеется достаточно ограниченный перечень фармацевтических препаратов и устройств (McMurray J.J. et al., 2012). За последние 5 лет много международных рандомизированных клинических исследований остановлено досрочно ввиду отсутствия клинического эффекта или даже увеличения количества осложнений (McDonagh T. et al., 2011). С другой стороны, отсутствуют общепринятые критерии оценки эффективности лекарственных средств у пациентов с ОДСН в клинических испытаниях. Поэтому в данном исследовании использовали комбинированный критерий эффективности. Также следует учитывать, что для достижения статистической разницы по одному критерию необходимо большое число наблюдений.

Повышение ФВ ЛЖ является одним из наиболее важных критериев, поскольку от насосной функции сердца зависят функции других жизненно важных органов, таких как почки, мозг и др. С другой стороны, имеется четкая закономерность степени выраженности систолической дисфункции с отдаленным прогнозом (Martínez-Sellés M. et al., 2010). Чем больше она выражена, тем хуже прогноз в плане развития таких «жестких» конечных точек, как кардиоваскулярная смерть и регоспитализация по поводу декомпенсации ХСН (Siirilä-Waris K. et al., 2006). Не меньшее значение имеет такой критерий эффективности, как динамика КДО в группах в процессе лечения. На сегодня общепринято, что с каждой декомпенсацией СН безвозвратно утрачивается определенная часть миокарда, что ведет к увеличению полости ЛЖ и соответственно уменьшению ФВ (McMatus D. et al., 2009). При планировании исследования учитывали то, что Корвитин® обладает выраженными кардиопротекторными свойствами, проявляющимися в уменьше-

нии массы некротизированной ткани миокарда у пациентов с ОИМ.

Процессы повреждения кардиомиоцитов у пациентов с ОДСН имеют схожие механизмы. Для реализации принципа кардиопротекции у таких больных изначально в протоколе отражены четкие критерии включения в исследование, а именно: пациенты преимущественно с ИБС, наличие синусового ритма, отсутствие грубых клапанных поражений, требующих хирургической коррекции (Мойбенко А.А. и соавт., 2008). Третий критерий комбинированной точки — оценка клинического состояния пациентов по ШОКС в модификации В.Ю. Мареева. Исходя из результатов клинических исследований, многие эксперты неоднозначно оценивают данные субъективных показателей, в частности оценки одышки пациентами. Поэтому использован целый ряд показателей, отражающих клиническое состояние пациента в процессе лечения, выраженное в баллах. Таким образом, можно оценивать состояние как отдельного пациента, так и группы в целом. Предварительно данная методика проверена в регистре, охватывавшем >100 пациентов (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2009).

Анализ динамики маркеров воспаления и показателей гемодинамического стресса интересен в первую очередь с научной точки зрения для объяснения патогенетических факторов, играющих роль как в процессе дестабилизации состояния, так и возможных механизмов, по влиянию на которые можно улучшить клиническое состояние и прогноз в целом.

Применение препарата Корвитин® в данном случае приводило к использованию петлевых диуретиков в более низких суммарных дозах при сопоставимом уровне диуреза и уменьшении массы тела.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования являлась сравнительно небольшая выборка пациентов. Трудность проведения открытого исследования связана с подбором плацебо, идентичного по цвету исследуемому препарату. Также лимитирующим фактором являлось использование суррогатной конечной точки. Изначально не планировалось изучение кардиоваскулярной смерти и частоты регоспитализаций по поводу декомпенсации СН как первичной конечной точки ввиду малой выборки и низкой статистической мощности.

Выводы

1. При применении препарата Корвитин® доказана превышающая эффективность по первичной конечной точке по сравнению с группой стандартной терапии ($p=0,034$).

2. Различия эффективности между 1-й и 2-й подгруппами основной группы статистически незначимы по всем анализируемым показателям.

3. Сравнительный клинический и статистический анализ эффективности терапии пациентов с застойной СН и систолической дисфункцией ЛЖ (ОДСН) по первичной комбинированной переменной с применением обеих схем лечения

и стандартной терапии показал: 2-я схема лечения (стандартная терапия + Корвитин® в курсовой дозе 4,5 г в течение 5 дней) у пациентов с ОДСН статистически значимо эффективнее по сравнению со стандартной терапией ($p<0,023$). Терапия с применением 1-й схемы лечения (стандартная терапия + Корвитин® в курсовой дозе 8 г в течение 5 дней) имела лишь тенденцию к улучшению по сравнению со стандартной терапией.

4. На основании сравнительного клинического и статистического анализа эффективности терапии пациентов с ОДСН по первичной комбинированной переменной сделан вывод, что применение 2-й схемы лечения имеет преимущество перед применением 1-й схемы лечения.

5. Сравнительный статистический анализ дополнительных критериев эффективности, таких как динамика показательных маркеров воспаления и гемодинамического стресса (МНУП, WWF, СРБ, ФНО-α) не показал статистической значимости как при сравнении основной и контрольной групп, так и при сравнении 1-й и 2-й подгрупп основной группы с контрольной группой.

Список исследовательских центров и исследователей

- Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», отдел реанимации и интенсивной терапии. Украина, 03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5, тел.: (044) 249-70-21. **Координатор исследования** — член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Пархоменко, **ответственный исследователь** — доктор медицинских наук С.Н. Кожухов. **Соисследователи** — Д.В. Локтев, А.В. Степура.
- Донецкий государственный университет имени Максима Горького, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии; Университетская клиника, отделение кардиологии, функциональной диагностики и терапии. Украина, 83003, Донецк, ул. Дзержинского, 43 А, тел.: (062) 386-80-11. **Ответственный исследователь** — доктор медицинских наук, профессор Г.А. Игнатенко. **Соисследователи** — М.К. Пола, А.Н. Гончаров.
- Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины, отделение острого инфаркта миокарда. Украина, 61039, Харьков, просп. Постышева, 2 А, тел.: (057) 370-28-26. **Ответственный исследователь** — доктор медицинских наук Н.П. Копаца. **Соисследователи** — Н.В. Белая, О.В. Петюнина.
- Областной клинический кардиологический диспансер МЗ Украины, инфарктное отделение № 2, Ивано-Франковский медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 4 и медсестринства (в начале исследования название — кафедра терапии № 3). Украина, 76018, Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2, тел.: (034) 252-51-37. **Ответственный исследователь** — доктор медицинских наук, профессор И.П. Вакалюк. **Соисследователь** — кандидат медицинских наук П.П. Звонар.
- Городская клиническая больница № 1, г. Винница, кардиологическое отделение № 1. Украина, 21029, Винница, Хмельницкое шоссе, 96, тел.: (043) 251-12-31. **От-**

ветственный исследователь — заведующий кардиологическим отделением В. П. Щербак. **Соисследователь** — И. И. Гончарова.

- Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр, инфарктное отделение. Украина, 79015, Львов, ул. Кульпарковская, 35, тел.: (032) 298-61-94. **Ответственный исследователь** — заведующий кардиологическим отделением М. В. Перепелица. **Соисследователь** — О. И. Рафалюк.
- Городская больница № 1 ГУОЗ, специализированное кардиологическое отделение с блоком реанимации и интенсивной терапии. Украина, 54003, Николаев, ул. Володарского, 4, тел.: (051) 224-31-57, 24-51-77. **Ответственный исследователь** — заведующий кардиологическим отделением И. П. Ковальский. **Соисследователь** — С. А. Сербул.
- Дорожная клиническая больница на станции Днепропетровск Приднепровской железной дороги, кардиологическое отделение. Клиническое объединение скорой медицинской помощи. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 2. Украина, 49047, Днепропетровск, ул. Кедрина, 55, тел.: (0562) 33-16-60, (056) 371-31-62, ул. Свердлова, 65. **Ответственный исследователь** — академик НАМН Украины Г. В. Дзяк. **Соисследователи** — доктор медицинских наук Е. А. Коваль, В. Ю. Кротова.
- Иммунологическая лаборатория Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско НАМН Украины», отдел иммунологии. Украина, 03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5. **Ответственный исследователь** — доктор биологических наук Т. И. Гавриленко.

Список использованной литературы

Воронков Л. Г., Амосова К. М., Багрий А. Е. та ін. (2012) Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. Методичні рекомендації

робочої групи з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, Київ.

Мареев В. Ю. (1999) Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consilium medicum*, 3(99): con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-03-1999.

Мойбенко А. А., Досенко В. Э., Пархоменко А. Н. (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. *Наукова думка*, Київ, 518 с.

Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. (2005) Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота. *Укр. мед. часопис*, 2(46): 45–51 (<http://www.umj.com.ua/article/707>).

Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. (2009) Проспективный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности: опыт одного центра. *Укр. мед. часопис*, 4(72): 10–13 (<http://www.umj.com.ua/article/2799>).

Пархоменко О. М., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. (2007) Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності. *Здоров'я України*, тем. дод.: 1–30.

Abraham W. T., Adams K. F., Fonarow G. C. et al. (2005) In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46: 57–64.

Allen L., Hernandez A., O'Connor C., Felker M. (2009) End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53: 2248–2258.

Cleland J. G., Swedberg K., Follath F. et al. (2003) The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.*, 24(5): 442–463.

DiDomenico R. J., Park H. Y., Southworth M. R. et al. (2004) Guidelines for acute decompensated heart failure treatment. *Ann. Pharmacother.*, 38: 649–660.

Fox K. A., Steg P., Kim A. et al. (2007) Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*, 297: 1892–1900.

Gheorghiadu M., Peter S. Pang P. S. (2009) Acute heart failure syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(7): 557–573.

Gheorghiadu M., Zannad F., Sopko G. et al. (2005) Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*, 112: 3958–3968.

Martinez-Sellés M., Martínez E., Cortés M. et al. (2010) Determinants of long-term survival in patients hospitalized for heart failure. *J. Cardiovasc. Med.*, 11(3): 164–169.

McDonagh T., Komajda M., Maggioni A. et al. (2011) Clinical trials in acute heart failure: simpler solutions to complex problems. Consensus document arising from a European Society of Cardiology cardiovascular round-table think tank on acute heart failure, 12 May 2009. *Eur. J. Heart Fail.*, 13(12): 1253–1260.

McManus D., Shah S., Fabi M. et al. (2009) Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: data from the heart and soul Study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 22(2): 190–197.

McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 33: 1787–1847.

Nieminen M. S., Böhm M., Cowie M. R. et al. (2005) Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 26: 384–416.

Santoro G. M., Carrabba N., Migliorini A. et al. (2008) Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(8): 780–785.

Siirilä-Waris K., Lassus J., Keijo M. et al. (2006) Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur. Heart J.*, 27(24): 3011–3017.

Получено 14.08.2014

Реферативна інформація

На сроки половой зрелости влияет генетическая информация, полученная только от одного из родителей

В ходе крупного международного исследования ученых под руководством доктора Джона Перри (John Perry) из Кембриджского университета выявлено, что возраст, в котором девочки достигают половой зрелости, определяется небольшой группой генов, наследуемых от одного из родителей.

Отмечено, что возраст наступления половой зрелости, определяемый как возраст менархе, варьируется в широких пределах. У одних девочек он наступает в 8, у других — в 13 лет, и зависит от качества питания, уровня физической активности и различных генетических факторов. Сроки полового созревания у девочек крайне разнятся и ассоциированы с риском развития ожирения, сахарным диабетом 2-го типа, патологией сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями и преждевременной смертью. Однако механизмы, лежащие в основе как сроков наступления полового созревания, так и его связи с возникновением различных расстройств, до сих пор остаются неясными.

Во время зачатия будущий ребенок получает новый геном, состоящий из пар генов. В каждой паре один вариант достается от матери, второй — от отца. Однако существует множество так называемых импрингированных генов, наследование признаков

которых происходит не по классическим правилам. Их экспрессия зависит от того, от какого родителя они получены.

В ходе данной работы специалисты из 166 исследовательских центров со всего мира проанализировали ДНК 182 416 женщин. Идентифицировано 123 генетических варианта, ассоциированных с наступлением половой зрелости и менархе. Все они образуют кластеры в импрингированных участках генома. Данные исследования свидетельствуют о том, что наследственная информация, полученная лишь от одного из родителей, обуславливает сроки наступления половой зрелости. Поскольку родительская наследственная информация определяет активность импрингированных генов, то одни из них активны только при экспрессии материнской копии, другие — при экспрессии отцовской.

В ходе данной работы впервые получены доказательства влияния импрингированных генов на развитие ребенка после рождения. Давно известно, что некоторые из таких генов участвуют в контроле антенатального роста и развития, однако дальнейшее их влияние на риск возникновения широко распространенной патологии еще предстоит изучить.

Paddock C. (2014) Puberty in girls timed by genes from one parent. *Medical news today*, July 25 (www.medicalnewstoday.com/articles/280127.php).

Perry J. R. B., Day F., Elks C. E. et al. (2014) Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*, July 25 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович