

Роль приверженности к базисной фармакотерапии сердечной недостаточности для предупреждения поздних неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда

Ольга Анатольевна Епанчинцева^{1,2*}, Кирилл Алексеевич Михалев³,
Инга Владимировна Шклянка¹, Олег Иосифович Жаринов², Борис Михайлович Тодуров¹

¹ Институт сердца Министерства здравоохранения Украины
Украина, 02660, Киев, ул. Братиславская, 5а

² Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика
Украина, 04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9

³ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами. Украина, 01014, Киев, ул. Верхняя, 5

Цель. Изучить роль приверженности к базисной терапии сердечной недостаточности (СН) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в течение 3 лет после изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ) для профилактики поздних больших неблагоприятных событий (БНС).

Материал и методы. В проспективном неконтролируемом одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при клиническом и инструментальном обследовании 125 пациентов со стабильной ИБС и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 50% (возраст 62±8 лет; 114 [91,2%] мужчин), у которых было проведено изолированное АКШ. При 3-летнем наблюдении сердечно-сосудистые БНС произошли у 40 (32,0%) пациентов. Данные о базисной фармакотерапии СН в динамике наблюдения были получены у 124 пациентов: 85 (68,6%) пациентов без БНС, и 39 (31,4%) – с БНС.

Результаты. Проанализированная когорта пациентов характеризовалась высокой частотой назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС; 86,3%): ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, либо блокаторов рецепторов ангиотензина II; бета-адреноблокаторов (ББ; 97,6%) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР; 79,0%) которая была сопоставима в группах с и без БНС. Охват назначением базисной терапии СН, включающей одновременный прием блокатора РАС, ББ и АМКР, в общей выборке включенных пациентов составил 66,1%. В динамике наблюдения в каждой из групп сравнения примерно треть пациентов прекратили назначенную ранее трехкомпонентную базисную терапию СН. Возникновение БНС чаще ассоциировалось с прекращением приема ранее назначенных блокаторов РАС по сравнению с пациентами без БНС (20,5% и 7,1%, соответственно; $p=0,009$). В обеих группах преобладали случаи продолжения применения ранее назначенных ББ (95,0% и 92,9%, соответственно; $p=0,187$). В то же время в динамике наблюдения выявили снижение частоты применения АМКР до 43,6% и 49,4%, соответственно ($p=0,547$).

Заключение. В течение 3 лет после изолированного АКШ примерно треть пациентов со стабильной ИБС и ФВ ЛЖ < 50% прекратили назначенную ранее терапию комбинацией 3 нейрогуморальных модуляторов преимущественно за счет снижения частоты применения блокаторов РАС и АМКР. Возникновение БНС в течение 3 лет после изолированного АКШ у таких пациентов ассоциировалось с недостаточным применением и более частым прекращением лечения блокаторами РАС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, неблагоприятные события, аортокоронарное шунтирование, дисфункция левого желудочка, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Епанчинцева О.А., Михалев К.А., Шклянка И.В., Жаринов О.И., Тодуров Б.М. Роль приверженности к базисной фармакотерапии сердечной недостаточности для предупреждения поздних неблагоприятных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):678-685. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-04

The Role of Adherence to Basic Pharmacotherapy of Heart Failure for Prevention of Late Adverse Events in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction After Surgical Revascularization of Myocardium

Olga A. Yepanchintseva^{1,2*}, Kirill A. Mikhailiev³, Inga V. Shklyanka², Oleg J. Zharinov¹, Boris M. Todurov²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. Bratislavskaya ul. 5a, Kyiv, 02660 Ukraine

² Heart Institute of the Ministry of Healthcare of Ukraine. Dorohozhytska ul. 9, Kyiv, 04112 Ukraine

³ State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department Verhnyaya ul. 5, Kyiv, 01014 Ukraine

Aim. To determine the role of adherence to the basic drug treatment of heart failure (HF) in prevention of late major adverse events (MAEs) after isolated coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and left ventricular (LV) dysfunction at three-year follow-up.

Material and methods. A prospective non-controlled single-center study included 125 consecutive patients with stable CAD and LV EF < 50% (62±8 years; 114 [91.2%] males), after isolated CABG. At three-year follow-up MAEs occurred in 40 (32.0%) patients. The data on pharmacotherapy at follow-up were obtained in 124 patients: 85 (68.6%) patients without MAEs and 39 (31.4%) patients with MAEs.

Results. The enrolled sample of patients was characterized by high discharge prescription rate of renin-angiotensin system (RAS; 86.3%) blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptors blockers), beta-blockers (BBs; 97.6%) and mineralocorticoid receptors antagonists (MRAs; 79.0%), being comparable in MAEs and non-MAEs groups. The total coverage of basic HF pharmacotherapy (the combination of RAS blockers, BBs and MRAs) at discharge was 66.1%. At follow-up, about one third of patients in both groups withheld previously prescribed triple HF therapy. The MAEs

were associated with more frequent withhold of previously prescribed RAS blockers, as opposed to patients without MAEs (20.5% and 7.1%, respectively; $p=0.009$). The majority of patients in both groups continued BBs therapy at follow-up (95.0% and 92.9%, respectively; $p=0.187$). Additionally, we observed the decline of MRAs intake frequency at follow-up (to 43.6% and 49.4%, respectively; $p=0.547$).

Conclusion. During 3-year follow-up after isolated CABG, about one third of patients with stable CAD and baseline LVEF < 50% interrupted triple basic HF therapy (including RAS blockers, BBs and MRAs), mainly due to decrease of RAS blockers and MRAs usage. MAEs in patients with stable CAD and baseline LVEF < 50% after CABG were associated with suboptimal use and more frequent interruption of RAS blockers.

Keywords: heart failure, adverse events, coronary artery bypass grafting, left ventricular dysfunction, pharmacotherapy.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpccardio.com

For citation: Yepanchintseva O.A., Mikhaliyev K.A., Shklianka I.V., Zharinov O.J., Todurov B.M. The Role of Adherence to Basic Pharmacotherapy of Heart Failure for Prevention of Late Adverse Events in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction After Surgical Revascularization of Myocardium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):678-685. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-04

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): o.epanoly@gmail.com

Received/Поступила: 06.03.2020

Accepted/Принята в печать: 07.04.2020

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – наиболее надежный и эффективный метод восстановления коронарного кровотока, а также инструмент улучшения качества жизни и повышения выживаемости у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1]. В то же время прогрессирование коронарного атеросклероза и риск возникновения сердечно-сосудистых событий определяют необходимость тщательного соблюдения рекомендаций по базисной фармакотерапии [2-4]. Помимо базисных средств лечения ИБС (антиагрегантов и статинов), у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью (СН) обязательно предусматривается применение двух, либо трех нейрогуморальных модуляторов. Последние включают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента [ИАПФ], либо блокатор рецепторов ангиотензина II [БРА]) [2,3], бета-адреноблокаторы (ББ), во многих случаях – антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [2,3,5-7]. Доказанные преимущества применения этих групп препаратов не в полной мере используются в клинической практике, что, прежде всего, обусловлено недостаточной приверженностью к медикаментозной терапии [8,9], а это в свою очередь может потенциально ограничивать благоприятное влияние АКШ на течение заболевания в послеоперационном периоде и выживание пациентов с дисфункцией ЛЖ на фоне ИБС.

Приверженность к применению средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий после АКШ существенно ниже таковой у пациентов после стентирования коронарных артерий (СКА) [10]. Имеются ограниченные сведения о долгосрочном прогнозе выживания пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ в контексте реального применения средств базисной терапии СН (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) после

операции АКШ [1,4,11-13]. При этом особый интерес в последнее время привлекает категория пациентов из так называемой «серой зоны» (с фракцией выброса [ФВ] ЛЖ 40-49%), в том числе, с учетом возможного улучшения систолической функции ЛЖ в послеоперационном периоде.

Целью нашего исследования было определить роль соблюдения рекомендаций по базисной терапии СН у пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%) в течение трех лет после изолированного АКШ для профилактики поздних больших неблагоприятных событий (БНС).

Материал и методы

В проспективное неконтролируемое одноцентровое исследование для проведения изолированного АКШ в 2011-2017 гг. последовательно отобрали 576 пациентов со стабильной ИБС. Медиана (Ме) периода наблюдения составила 34 мес (межквартильный интервал [МКИ] 13;60). В связи с тем, что двое (0,3%) пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде, наблюдение после выписывания из клиники проводили за 574 (99,7%) пациентами. В динамике оценивали следующие БНС: 1) смерть от любой причины; 2) инфаркт миокарда (ИМ); 3) нестабильная стенокардия 4) острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт или транзиторная ишемическая атака) 5) декомпенсация СН; 6) стойкая желудочковая тахикардия; 7) повторная реваскуляризация миокарда; и 8) тромбоэмболические осложнения. Данные о БНС в динамике наблюдения были доступны у 465 (81,0%) из 574 пациентов. Среди пациентов с доступными данными о БНС на этапе трехлетнего наблюдения (251 [54,0%] из 465) и с учетом исходного состояния систолической функции ЛЖ была сформирована выборка из 125 лиц с ФВ ЛЖ < 50%.

Исследование проведено с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека

и биомедицине, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека, а также действующих нормативных документов Министерства здравоохранения Украины. Протокол исследования был принят локальной этической комиссией, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов в течение первого месяца после перенесенных острых коронарных синдромов, а также с любыми состояниями, которые обуславливали невозможность выполнения АКШ, а также пациентов с сочетанием АКШ и протезирования клапанов сердца.

Среди обследованных пациентов были 114 (91,2%) мужчин и 11 (8,8%) женщин в возрасте от 39 до 92 лет, средний возраст (среднее±стандартное отклонение) 62±8 лет.

У 123 (98,4%) пациентов до проведения АКШ была диагностирована стабильная стенокардия напряжения: I функционального класса (ФК) – у 18 (14,6%) пациентов, III ФК – 77 (62,6%), IV ФК – 28 (22,8%). У 111 (88,8%) пациентов зарегистрировали постинфарктный кардиосклероз. Данные о перенесенном повторном ИМ имелись у 30 (24,0%) пациентов, при этом у 50 (40,0%) лиц обнаружили аневризму ЛЖ. СКА ранее выполнили у 11 (8,8%) пациентов.

Признаки хронической СН соответствовали у 107 (85,6%) пациентов IIA стадии, и у 18 (14,4%) – IIB стадии по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко.

У 120 (96,0%) пациентов имелась гипертоническая болезнь, в том числе – с повышением артериального давления (АД) 1-й степени – у 22 (18,3%), 2-й степени – у 47 (39,2%), 3-й – у 16 (13,3%), с нормальными/скорректированными уровнями АД на момент включения – у 35 (29,2%) пациентов. Перенесенные ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака отмечены у 18 (14,4%) пациентов.

У 20 (16,0%) пациентов была зарегистрирована фибрилляция предсердий: пароксизмальная форма – у 12, постоянная – у 8 пациентов. Кроме того, у 2 (1,6%) пациентов выявили трепетание предсердий.

Сахарный диабет 2-го типа диагностировали у 38 (30,4%) пациентов: легкой степени – 6 (16%), средней тяжести – 14 (37%), тяжелой степени – 18 (47%). Хроническую обструктивную болезнь легких обнаружили у 2 (1,6%), бронхиальную астму – у 2 (1,6%) пациентов. Признаки хронической болезни почек по критериям KDIGO (2013) были у 39 (31,2%) пациентов.

Эхокардиографическое исследование проводили согласно общепринятым методикам [14]. В общей популяции включенных пациентов медиана ФВ ЛЖ

составила 37% (33;43) (минимально – 15%, максимально – 49%). У 47 (37,6%) пациентов диагностировали СН с ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне (40-49%), у 78 (62,4%) – СН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%).

Структура исследуемой выборки по типам имплантированных шунтов была следующей: венозное шунтирование – 107 (85,6%) пациентов, артериальное – 4 (3,2%), смешанное артерио-венозное – 14 (11,2%). Наряду с АКШ были выполнены следующие вмешательства: пластика ЛЖ – у 50 (40,0%) пациентов; пластика митрального клапана – 27 (21,6%); пластика трикуспидального клапана – 14 (11,2%); сведение папиллярных мышц – 3 (2,4%); пластика межжелудочковой перегородки – 2 (1,6%); пластика межпредсердной перегородки – 1 (0,8%). У 115 (92,0%) пациентов операции выполняли в условиях искусственного кровообращения («on-pump»).

В периоперационном периоде все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [3,5,15] и с учетом сопутствующих заболеваний.

Структура фармакотерапии в конце периода госпитального наблюдения была следующей: 103 (82,4%) – ИАПФ, 5 (4,0%) – БРА, 99 (79,2%) – АМКР, 122 (97,6%) – ББ, 17 (13,6%) – блокаторы кальциевых каналов, 5 (4,0%) – тиазидные/тиазидоподобные диуретики, 93 (74,4%) – петлевые диуретики (в целом диуретики назначили 95 (76,0%) пациентам), 43 (34,4%) – амиодарон, 122 (97,6%) – статины, 32 (25,6%) – нитраты/сиднонимины, 92 (73,6%) – ацетилсалициловая кислота, 110 (88,0%) – клопидогрел (в целом антиагрегантную терапию назначили 123 [98,4%] пациентам, двойную антиагрегантную терапию – 79 [63,2%]). Кроме того, пероральные антикоагулянты назначили 49 (19,5%) пациентам, антигипергликемические препараты – 41 (16,3%), инсулин – 18 (7,2%).

При трехлетнем наблюдении среди 125 пациентов зарегистрированы следующие БНС: смерть – 8 (6,4%) случаев (из них 7 связаны с сердечно-сосудистыми причинами); ИМ – 2 (1,6%); нестабильная стенокардия – 4 (3,2%); инсульт – 4 (3,2%); декомпенсация СН – 18 (14,4%); стойкая желудочковая тахикардия – 3 (2,4%); повторная реваскуляризация миокарда – 4 (3,2%); тромбоэмболия периферических артерий – 1 (0,8%). В целом БНС произошли у 40 (32,0%) пациентов.

У пациентов без БНС статус приема препаратов оценивали при плановом визите через 3 года (36 мес) после проведения АКШ. Данные по медикаментозному лечению среди лиц, у которых были зафиксированы БНС, получали при госпитализации пациента по поводу самого события или из архивной докумен-

тации (медицинские карты амбулаторного пациента). При осуществлении анализа архивной документации учитывали данные о фармакотерапии, которая непосредственно предшествовала дате возникновения события. Среди 40 человек, у которых возникли БНС, у одного пациента не было данных о фармакотерапии в динамике наблюдения. Таким образом, общая выборка пациентов, у кого анализировали частоту приема отдельных классов сердечно-сосудистых препаратов в динамике наблюдения, составила 124 человека: 85 (68,6%) пациентов без БНС, и 39 (31,4%) – с БНС.

Для оценки соблюдения рекомендаций в динамике наблюдения данные о применении группы препаратов сопоставляли с информацией о его назначении в конце госпитализации. Исходя из таких сопоставлений, исследуемую когорту пациентов разделили на 4 категории: 1) «0-0» – группа препаратов не назначена в конце госпитального периода, и в динамике наблюдения пациент ее не применял; 2) «0-1» – группа препаратов не назначена в конце госпитального периода, однако на момент повторного контакта в динамике наблюдения пациент ее применял; 3) «1-1» – группа препаратов назначена в конце госпитального периода, и в динамике наблюдения пациент продолжал ее применять (показатель «персистенции» приема [16]); 4) «1-0» – группа препаратов назначена в конце госпитального периода, однако в динамике наблюдения пациент ее не применял.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программных пакетов Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistics 26.0. Центральную тенденцию и вариацию количественных показателей представляли как Me (МКИ). Распределение качественных показателей приводили в виде абсолютной и относительной частоты выявления (%). Сравнение количественных показателей в двух независимых выборках осуществляли с помощью U-критерия Mann-Whitney. Сравнение абсолютной и относительной (%) частоты выявления

качественных показателей в несвязанных выборках осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии статистически значимого различия по критерию χ^2 сравнение отдельных категорий (рангов) качественных признаков в столбцах таблиц осуществляли с помощью z-теста. Сравнение абсолютной и относительной (%) частоты выявления качественных показателей в связанных выборках проводили с помощью критерия McNemar. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированная когорта пациентов характеризовалась высокой частотой назначения ИАПФ/БРА в конце периода госпитального наблюдения, которая была сопоставима в сравниваемых группах (табл. 1). Однако в группе БНС, по сравнению с альтернативной группой, доля пациентов, которые длительно принимали блокаторы РАС, была меньшей.

При анализе применения ИАПФ/БРА в динамике установлено, что БНС чаще ассоциировались с отсутствием приема этих препаратов по сравнению с пациентами без БНС. Приверженность к терапии ИАПФ/БРА («1-1») была выше среди пациентов, у которых в течение трехлетнего наблюдения не было зафиксировано БНС (табл. 1).

Целесообразность назначения ИАПФ/БРА пациентам с ИБС после АКШ определяется, в первую очередь, наличием у большинства из них исходной ФВ ЛЖ < 40% [5, 6]. Не столь категоричными являются рекомендации в отношении лечения пациентов с СН и ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне 40-49% [17, 18]. Очевидно, в этом случае определяющим фактором в пользу назначения блокаторов РАС пациентам с ИБС после операции АКШ могут быть перенесенный в анамнезе ИМ, сопутствующие артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая болезнь почек [2-7, 19].

Table 1. The administration of ACEI/ARB at discharge and follow-up

Таблица 1. Применение ИАПФ/БРА в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁	
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	107 (86,3)	31 (79,5)	76 (89,4)	0,136	
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	101 (81,5)	25 (64,1)	76 (89,4)	0,001	
p ₂	0,286	0,109	1,000	-	
Применение в динамике наблюдения, n (%)	«0-0» ²	9 (7,2)	6 (15,4)	3 (3,5)	0,009*
	«0-1»	8 (6,5)	2 (5,1)	6 (7,1)	
	«1-1» ²	93 (75,0)	23 (59,0)	70 (82,3)	
	«1-0» ²	14 (11,3)	8 (20,5)	6 (7,1)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения,
² статистически значимое различие в z-тесте, *результат неустойчивый
 ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin-II receptors blockers
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, БНС – большие неблагоприятные события

Недостаточную приверженность к лечению ИАПФ/БРА ранее объясняли отсутствием убедительных данных в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после АКШ у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ [20,21], а также обеспокоенностью в отношении возможного ухудшения функционального состояния почек и гиперкалиемии в послеоперационном периоде [21,22]. У части пациентов неприверженность к применению блокаторов РАС ассоциировалась также с повышением риска БНС ввиду недостаточного контроля АД. В то же время отмена (или «неназначение») ИАПФ/БРА в динамике наблюдения могла быть связана с гипотензией и ухудшением функционального состояния почек [2,3,5]. Потенциально повлиять на применение блокаторов РАС в динамике наблюдения могло также стойкое улучшение (до диапазона 40-49%) или восстановление (достижение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) систолической функции ЛЖ у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ $< 40\%$ [6,23,24]. В указанных диапазонах систолической функции ЛЖ имеющаяся доказательная база является не столь однозначной в контексте целесообразности рутинного длительного применения блокаторов РАС [25,26].

Проанализированная выборка пациентов характеризовалась высокой частотой назначения ББ в послеоперационном периоде (табл. 2). В динамике наблюдения в структуре всей выборки включенных пациентов, а также групп с и без БНС доминировали случаи продолжения приема ранее назначенных ББ.

Высокую приверженность к приему ББ, в том числе, у пациентов из группы БНС, можно объяснить некоторыми исходными и послеоперационными клиническими особенностями. Так, группы с и без БНС были сопоставимы по степени тяжести СН (СН IIА и IIБ стадий в группе с БНС: 32 [80%] и 8 [20%] пациентов, соответственно; в группе без БНС: 75 [88%] и 10 [12%] пациентов, соответственно [$p=0,221$]), а также по частоте перенесенного ранее ИМ (35 [88%] и 76 [89%]

пациентов в группах с и без БНС, соответственно; $p=0,752$). Кроме того, группа пациентов с БНС по сравнению с группой без БНС характеризовалась несколько худшей систолической функцией ЛЖ – как до операции (ФВ ЛЖ 34% [27-38%] и 39% [34-45%], соответственно; $p<0,001$), так и в конце периода госпитального наблюдения (ФВ ЛЖ 39% [34-45%] и 43% [39-48%], соответственно; $p<0,001$). Помимо этого, высокий показатель приверженности к приему ББ в обеих сравниваемых группах мог быть связан с применением этих препаратов как компонента антигипертензивной терапии, средств контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме ФП, а также с целью профилактики повторных эпизодов желудочковых нарушений сердечного ритма (зафиксированных ранее и в динамике наблюдения).

Сравниваемые группы были сопоставимы также по количеству пациентов, которым в конце госпитального периода рекомендовали прием АМКР (табл. 3). Обращало внимание снижение частоты применения этих препаратов в динамике – как в общей выборке, так и группах без и с БНС. При этом статус применения АМКР существенно не отличался в сравниваемых группах.

Равномерное снижение применения АМКР в динамике наблюдения, а также отсутствие значимых различий частоты приема этих препаратов в группах с и без БНС отражает реальную практику преимущественного назначения этих препаратов как «третьего» нейрорегуляторного блокатора – в дополнение к блокаторам РАС и ББ. Известно, что АМКР являются важной составляющей терапии пациентов с СН с выраженным снижением ФВ ($< 40\%$), а неприверженность к их применению может повышать риск дальнейшей декомпенсации СН и жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма [2, 5-7]. Подобно ИАПФ/БРА среди факторов, потенциально влияющих на прекращение приема (или «неназначение») АМКР в динамике наблюдения, следует отметить ухудшение функционального состояния почек [5-7], а также улуч-

Table 2. The administration of BB at discharge and follow-up

Таблица 2. Применение ББ в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p_1
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	121 (97,6)	37 (94,9)	84 (98,8)	0,184
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	117 (94,4)	38 (97,4)	79 (92,9)	0,314
p_2	0,219	1,000	0,063	-
Применение в динамике наблюдения, n (%)	«0-0»	2 (1,6)	1 (1,2)	0,187
	«0-1»	1 (0,8)	0	
	«1-1»	116 (93,6)	37 (95,0)	
	«1-0»	5 (4,0)	5 (5,9)	

p_1 – значимость различия между группами с и без БНС, p_2 – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения
 BB – beta-blockers
 ББ – бета-адреноблокаторы, БНС – большие неблагоприятные события

Table 3. The administration of MRA at discharge and follow-up

Таблица 3. Применение АМКР в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁	
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	98 (79,0)	32 (82,1)	66 (77,6)	0,576	
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	59 (47,6)	17 (43,6)	42 (49,4)	0,547	
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	-	
Применение в динамике наблюдения, n (%)	«0-0»	23 (18,5)	6 (15,4)	17 (20,0)	0,709
	«0-1»	3 (2,4)	1 (2,6)	2 (2,3)	
	«1-1»	56 (45,2)	16 (41,0)	40 (47,1)	
	«1-0»	42 (33,9)	16 (41,0)	26 (30,6)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения

MRA – mineralocorticoid receptors antagonists

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БНС – большие неблагоприятные события

шение или восстановление систолической функции ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40%. И хотя эксперты АСС/АНА/НФСА [7] рекомендуют рассмотреть применение АМКР у отдельных категорий пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 45% для уменьшения риска госпитализаций, эта рекомендация не обладает столь высоким уровнем доказательности, как у пациентов с ФВ ≤ 35% (40%) [6].

Охват назначением базисной терапии СН, включающей одновременный прием блокатора РАС, ББ и АМКР, в общей выборке включенных пациентов составил около 70%, и был сопоставим в группах сравнения (табл. 4).

Очевидным было снижение частоты применения трехкомпонентной базисной терапии СН в динамике наблюдения. Как в целом, так и в каждой из групп примерно треть пациентов прекратили назначенную ранее терапию комбинацией трех нейрогуморальных модуляторов (табл. 4). Для объяснения этих данных важно учитывать преимущественное применение двух (а не трех) нейрогуморальных модуляторов в отсутствие выраженного снижения систолической функции ЛЖ, а также улучшение, либо даже восстановление систолической функции ЛЖ у части пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40% [6]. В то же время с учетом сохранения нейрогуморальной активации и риска дальнейшего ухудшения ФВ ЛЖ (в т.ч. и после АКШ) [23,24], базисная фармакотерапия потенциально способна модифицировать течение заболевания и замедлить прогрессирование СН у пациентов с ФВ ЛЖ в «промежуточном» диапазоне, а также среди лиц, перешедших в категорию «восстановленной» систолической функции ЛЖ [17,25,27]. С другой стороны, раннее прекращение применения нейрогуморальных модуляторов может обусловить дальнейшее снижение ФВ ЛЖ и декомпенсацию СН [28].

С позиции современных рекомендаций по фармакотерапии СН [5-7] трехкомпонентная нейрогумораль-

ная блокада (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) является неотъемлемой составляющей ведения пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ, при этом данные реальной клинической практики свидетельствуют о недостаточной приверженности к базисному медикаментозному лечению СН, в том числе, после операции АКШ [4, 10, 19].

Недавно был опубликован анализ фармакотерапии в семи рандомизированных исследованиях реваскуляризации миокарда – СКА (суммарно n=3542) и АКШ (суммарно n=11397) [4]. Были отмечены существенные различия частоты назначения и применения в динамике после АКШ изучаемых групп препаратов, в частности – блокаторов РАС (18-62% в конце периода госпитализации, и 21,7-72,2% – в динамике наблюдения) и ББ (35,3-92,5% в конце периода госпитализации, и 37-94,1% – в динамике наблюдения) [4]. У пациентов после АКШ приверженность к рекомендованной фармакотерапии была худшей, чем после СКА, а при 5-летнем наблюдении определялась связь клинических исходов с приверженностью к фармакотерапии: в частности, преимущества АКШ перед СКА по отдаленным исходам нивелировались вследствие недостаточной приверженности к назначенному лечению. Популяции отобранных для анализа исследований характеризовались незначительным количеством пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [4].

Данные о динамике частоты применения блокаторов РАС после изолированного АКШ, а также по связи более низкой приверженности к лечению ИАПФ/БРА с прогнозом согласуются с результатами недавно опубликованного исследования [10], выполненного в условиях клинической практики. Авторы выявили снижение частоты применения блокаторов РАС с 72,9% (исходно) до 65,9% (при 8-летнем наблюдении), а также ассоциативную связь длительного приема этих препаратов с выживаемостью. В данном исследовании были также показаны высокая исходная частота назначения ББ (91,0%), а также снижение этого показателя в динамике наблюдения (до 76,4%); в то же время указанные

Table 4. The administration of triple basic HF therapy (ACEI/ARB+BB+MRA) at discharge and follow-up
Таблица 4. Применение трехкомпонентной базисной терапии СН (ИАПФ/БРА+ББ+АМКР) в конце периода госпитализации и в динамике наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=124)	Пациенты с БНС (n=39)	Пациенты без БНС (n=85)	p ₁
Частота назначения в конце периода госпитализации, n (%)	82 (66,1)	25 (64,1)	57 (67,1)	0,747
Частота применения в динамике наблюдения, n (%)	48 (38,7)	13 (33,3)	35 (41,2)	0,405
p ₂	<0,001	0,002	<0,001	-
Применение в динамике наблюдения, n (%)	«0-0»	38 (31,0)	13 (33,3)	0,873
	«0-1»	4 (3,0)	1 (2,6)	
	«1-1»	44 (35,0)	12 (30,8)	
	«1-0»	38 (31,0)	13 (33,3)	

p₁ – значимость различия между группами с и без БНС, p₂ – значимость различия частоты применения группы лекарственных средств в динамике наблюдения
HF – heart failure, ACEI – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin-II receptors blockers, BB – beta-blockers, MRA – mineralocorticoid receptors antagonists
СН – сердечная недостаточность, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина-II, ББ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БНС – большие неблагоприятные события

особенности применения ББ не повлияли на долгосрочный прогноз. Однако следует учитывать, что исследуемая выборка включала пациентов как с хроническими, так и острыми формами ИБС, а частота пациентов с ФВ ЛЖ < 50% составляла всего 30,0%. Следует отметить, что в указанных исследованиях [4, 10] не было доступных данных о применении АМКР.

Клинические характеристики нашей выборки пациентов в наибольшей степени напоминали таковые в исследовании STICH [29] с участием пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ ≤ 35% и многосудистым поражением коронарного русла. Авторы продемонстрировали высокую частоту назначения блокаторов РАС (91%) и ББ (83%) после АКШ, удержание надлежащей приверженности к приему этих групп препаратов на этапе 5-летнего наблюдения (89% и 90%, соответственно), а также некоторое снижение частоты применения ИАПФ/БРА на этапе 10-летнего наблюдения (83%), в отличие от ББ (87%). Частота исходного назначения АМКР была существенно ниже (46%), однако возросла и равномерно удерживалась в течение всего периода наблюдения (54% при 5- и 10-летнем наблюдении). В то же время следует учитывать, что в исследование STICH не включали пациентов с исходной ФВ ЛЖ в диапазоне от 36% до 49%, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на весь спектр пациентов с ФВ ЛЖ < 50%, включая так называемую «серую» зону (40-49%). Кроме того, при изучении приверженности к базисной фармакотерапии у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ следует учитывать изменения в динамике ФВ ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда.

Ограничения

Ограничениями клинической интерпретации полученных результатов являются неконтролируемый ди-

зайн исследования; необходимость проведения стандартизации по другим факторам, потенциально влияющим на риск возникновения БНС, в т.ч. в рамках анализа выживаемости; относительно низкий отклик через 3 года наблюдения; использование частоты применения препарата в динамике наблюдения как суррогатного показателя приверженности; отсутствие информации о возможных субъективных и объективных причинах прекращения приема определенных препаратов; потенциальное влияние улучшения или восстановления систолической функции ЛЖ у пациентов с исходной ФВ ЛЖ < 40% в динамике наблюдения после АКШ на целесообразность назначения определенных групп препаратов. Полученные в условиях реальной клинической практики результаты отражают проблему недостаточной приверженности к базисной фармакотерапии, которая может нивелировать благоприятный эффект АКШ на течение заболевания. При проведении длительного наблюдения за пациентами после АКШ следует принимать во внимание установленную ассоциативную связь возникновения неблагоприятных событий со снижением частоты применения блокаторов РАС.

Заклучение

В течение трех лет после изолированного АКШ примерно треть пациентов со стабильной ИБС и ФВ ЛЖ < 50% прекратили назначенную ранее терапию комбинацией трех нейрогуморальных модуляторов (ИАПФ/БРА, ББ и АМКР) – главным образом, за счет снижения частоты применения блокаторов РАС и АМКР. Возникновение БНС в течение трех лет после изолированного АКШ у таких пациентов ассоциировалось с недостаточным использованием и более частым прекращением лечения блокаторами РАС (ИАПФ/БРА). Соблюдение существующих рекомендаций по базисной фармакотерапии пациентов со ста-

бильной ИБС и дисфункцией ЛЖ, а также обеспечение приверженности к назначенному лечению, являются важной предпосылкой снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в поздние сроки после хирургической реваскуляризации миокарда.

References / Литература

1. Yanagawa B., Lee J., Puskas J.D., Verma S. Revascularization in left ventricular dysfunction: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(5):536-42. DOI:10.1097/HCO.0000000000000662.
2. Kulik A., Ruel M., Jneid H., et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2015;131(10):927-64. DOI:10.1161/CIR.0000000000000182.
3. Sousa-Uva M., Head S., Milojevic M., et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314.
4. Pinho-Gomes A., Azevedo L., Ahn J., et al. Compliance with guideline-directed medical therapy in contemporary coronary revascularization trials. *JACC.* 2018;71(6):591-602. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.068.
5. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2017;136:e137-61. DOI:10.1161/CIR.0000000000000509.
8. Ali M., Yasir J., Sherwani R., et al. Frequency and predictors of non-adherence to lifestyle modifications and medications after coronary artery bypass grafting: A cross-sectional study. *Indian Heart J.* 2017;69(4):469-73. DOI:10.1016/j.ihj.2017.05.017.
9. Sengstock D., Vaitkevicius P., Salama A., Mentzer R.M. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults. *Drugs & Aging.* 2012;29(2):93-103. DOI:10.2165/11598500-000000000-00000.
10. Björklund E., Nielsen S.J., Hansson E.C., et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2019. pii: ehz714. DOI:10.1093/eurheartj/ehz714. [Epub ahead of print].
11. Drenger B., Fontes M., Miao Y., et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2012;126(3):261-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059527.
12. Griffo R., Ambrosetti M., Tramarin R., et al. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1390-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.069.
13. Szychta W., Majstrak F., Opolski G., Filipiak K.J. Trends in pharmacological therapy of patients referred for coronary artery bypass grafting between 2004 and 2008: a single-centre study. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1317-26. DOI:10.5603/KP.a2015.0094.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
16. Khandera U., Townsend K., Erickson S., et al. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother.* 2008;42(2):192-9. DOI:10.1345/aph.1K497.
17. Webb J., Draper J., Fovargue L., et al. Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018;21:1-6. DOI:10.1016/j.ijch.2018.06.001.
18. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1624-34. DOI:10.1002/ehf.945.
19. Ruel M., Kulik A. Suboptimal Medical Therapy After Coronary Revascularization: A Missed Opportunity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):603-5. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.007.
20. Kalavrouziotis D., Buth K.J., Cox J.L., Baskett R.J. Should all patients be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor after coronary artery bypass graft surgery? The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, and β -blockers after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2011;162(5):836-43. DOI:10.1016/j.ahj.2011.07.004.
21. Rouleau J.L., Warnica W.J., Baillot R., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2008;117(1):24-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685073.
22. Drenger B., Fontes M.L., Miao Y., et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation.* 2012;126(3):261-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059527.
23. Ngu J.M.C., Ruel M., Sun L.Y., et al. Left ventricular function recovery after revascularization: comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(6):633-7. DOI:10.1097/HCO.0000000000000566.
24. Unkovic P., Basuray A. Heart Failure with Recovered EF and Heart Failure with Mid-Range EF: Current Recommendations and Controversies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(4):35. DOI:10.1007/s11936-018-0628-9.
25. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct;19(10):1258-69. DOI:10.1002/ehf.807.
26. Lund L.H., Claggett B., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. DOI:10.1002/ehf.1149.
27. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E., et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.042.
28. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
29. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H., et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1511-20. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.001.

About the Authors:

Olga A. Yepanchintseva – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Heart and Vascular Pathology Diagnostics, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine; Associate Professor, Chair of Functional Diagnostics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Kirill A. Mikhaliev – MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Internal Medicine, Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine

Inga V. Shklianka – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Surgical and Minimally Invasive Treatment, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine

Oleg J. Zharinov – MD, PhD, Professor, Head of Functional Diagnostics Chair, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Boris M. Todurov – MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, CEO, Heart Institute of Ministry of Healthcare of Ukraine

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Сведения об авторах:

Епанчинцева Ольга Анатольевна – д.м.н., доцент, зав. отделом диагностики патологии сердца и магистральных сосудов, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины; доцент, кафедра функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Михалев Кирилл Алексеевич – к.м.н., с.н.с., научный отдел внутренней медицины, Научно-практический центр профилактической и клинической медицины

Шклянка Инга Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел хирургических и малоинвазивных методов лечения, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины

Зхарин Олег Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Тодуров Борис Михайлович – д.м.н., профессор, чл.-корр. Национальной академии медицинских наук Украины, Генеральный директор, Институт сердца Министерства здравоохранения Украины