

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д.Д. Монахова, В.А. Щеголева, Т.И. Спиридонова

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

**Резюме.** *Цель исследования:* провести анализ сходства схем лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, предложенных клиническими рекомендациями и применяемых на практике в условиях стационара. *Материалы и метод.* Был проведен анализ историй болезни 40 пациентов кардиологического отделения лечебно-профилактического учреждения города Саратова. Группу включения составляли мужчины и женщины, возрастная категория – от 50 до 80 лет, по функциональному классу (ФК) – со II по IV, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (< 40 %) и такими заболеваниями в анамнезе, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет. Группу исключения составляли пациенты с заболеваниями некардиологического профиля, лица детского возраста, младше 50 и старше 80 лет, с I ФК, с сохранённой и промежуточной фракциями выброса ЛЖ (> 40 %). На основании данных были изучены результаты иммунохроматографического анализа маркера NT-proBNP, кроме этого, выявлена принадлежность назначенных препаратов к определённой группе и частота их применения, а также сходство назначенной схемы лечения с клиническими рекомендациями. *Результаты.* Из 40 пациентов у 21 был выявлен уровень NT-proBNP выше 125 пг/мл, кроме этого, в анамнезе присутствовали артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, что свидетельствует о высокой вероятности наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основными препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) стали периндоприл (80 %) и фозиноприл (20 %). Для терапии в качестве диуретиков были назначены спиронолактон (K<sup>+</sup>-сберегающий диуретик), торасемид, фуросемид (петлевые диуретики), индапамид (тиазидоподобный диуретик). Среди блокаторов назначались метопролол (20 %), небиволол (30 %), бисопролол (50 %). Пациентам, страдающим хронической сердечной недостаточностью и имеющим в анамнезе атеросклероз, во всех случаях, помимо основных групп препаратов, были назначены статины (розувастатин, аторвастатин). В 7 (33 %) случаях из 21 в схеме лечения присутствовали варфарин (9,5 %) и ривароксабан (23,8 %). Кроме этого, 17 пациентам (81 %), в качестве антиагреганта, была назначена ацетилсалициловая кислота. Лица, имеющие в анамнезе сахарный диабет (19 % от общего числа), в качестве дополнительной терапии к основным комбинациям препаратов получали метформин для гликемического контроля. *Выводы.* Схема, применяемая в стационаре для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в большей степени соответствует клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Соответствие нормам этики.** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

**Для цитирования:** Монахова Д.Д., Щеголева В.А., Спиридонова Т.И. Фармакоэпидемиологический анализ терапии хронической сердечной недостаточности. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):83–86. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.10>

## PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THERAPY FOR CHRONIC HEART FAILURE

D.D. Monakhova, V.A. Shchegoleva, T.I. Spiridonova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), Saratov, Russia

**Abstract.** *The aim of the study* was to examine the schemes proposed in the clinical guidelines and to compare them with inpatient treatment methods. *Materials and method.* the case histories of 40 patients of cardiology department of Saratov medical preventive institution were analyzed. Men and women, aged from 50 to 80 years, with functional class (FC) II to IV, with reduced left ventricular ejection fraction (< 40 %) and with such diseases in anamnesis as arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, diabetes mellitus were in the inclusion group. The exclusion group included patients with noncardiac diseases, pediatric patients, patients under 50 and over 80 years old, patients with I class, preserved and intermediate LV ejection fraction (> 40 %). The results of immunochromatographic analysis of NT-proBNP marker were studied, the identity of prescribed drugs to a certain group and their frequency of use, as well as the similarity of prescribed regimen to clinical guidelines were determined. *Results.* NT-proBNP level over 125 pg/ml was revealed in 21 out of 40 patients, arterial hypertension, atherosclerosis, ischemic heart disease were in the anamnesis testifying to high probability of CHF. Perindopril (80 %) and fosinopril (20 %) were the main angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). Spironolactone (a K<sup>+</sup>-saving diuretic), thiorasemide, furosemide (a loop diuretic) and indapamide (a thiazide-like diuretic) were used as diuretics. Among blockers, metoprolol (20 %), nebivolol (30 %), bisoprolol (50 %) were prescribed. Patients suffering from CHF and with a history of atherosclerosis were prescribed statins (rosuvastatin, atorvastatin) in addition to the main groups of drugs in all cases. Warfarin (9.5 %) and rivaroxaban (23.8 %) were present in 7 of 21 cases (33 %). In addition, 17 patients (81 %) were prescribed acetylsalicylic acid as an antiaggregant. Those with a history of diabetes mellitus (19 %) received metformin for glycaemic control, as an adjunctive therapy to the main combinations of drugs. *Conclusions.* The inpatient regimen used to treat patients with CHF is more in line with the clinical guidelines.

**Key words:** chronic heart failure, NT-proBNP, atherosclerosis, coronary heart disease.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Compliance with ethical principles.** The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

**Cite as:** Monakhova D.D., Shchegoleva V.A., Spiridonova T.I. Pharmacoepidemiological analysis of therapy for chronic heart failure. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(4):83–86. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.10>

## Введение

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность является актуальной проблемой в сфере здравоохранения, обусловленной распространённостью патологии, многократными госпитализациями, ранней инвалидизацией, продолжительным медикаментозным лечением и высоким уровнем летальности. Согласно статистике, в России от хронической сердечной недостаточности умирает 39 % людей, а страдают этим недугом 8 млн человек [1].

Сердечная недостаточность (СН) – это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отёчность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в лёгких, периферические отёки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

Хроническая СН (ХСН) – эпизодическое, чаще постепенное усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития «декомпенсации» [2].

Существует большое количество причин развития ХСН. В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз. Их комбинация встречается у половины пациентов. К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3 %), миокардиты (3,6 %) [2–4].

ХСН делится на четыре функциональных класса (ФК):

I ФК. Отсутствие ограничения физической активности.

II ФК. Физическая активность незначительно ограничена.

III ФК. Заметное ограничение физической активности.

IV ФК. Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта: симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности [5].

Чтобы удостовериться в наличии/отсутствии у пациентов диагноза ХСН, исследуют уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови. Натрийуретические пептиды – биологические маркеры ХСН, показатели которых используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень натрийуретических пептидов у нелеченных пациентов практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. Значение NT-proBNP выше 125 пг/мл свидетельствует об 90 % вероятности наличия ХСН. Также присутствие в анамнезе АГ, ИБС и атеросклероза является предрасполагающим фактором к развитию ХСН [6, 7].

Кроме этого, рассматривают фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ), которая может быть:

- 1) сохранённой ( $\geq 50$  %);
- 2) промежуточной (40–49 %);
- 3) низкой ( $< 40$  %).

Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность [8].

Основные задачи лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отёки и т.п.);
- улучшение качества жизни;
- снижение количества госпитализаций;
- улучшение прогноза.

Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью:

- ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II/валсартан + сакубитрил;
- бета-адреноблокаторы;
- альдостерона антагонисты.

Данные группы препаратов рекомендуется применять в составе комбинированной терапии [9].

**Цель и задачи:** выявить особенности фармакотерапии пациентов с ХСН. Для этого необходимо проанализировать схемы лечения, предложенные клиническими рекомендациями, и сравнить их с методами лечения, применяемыми в стационаре.

## Материалы и методы исследования

Был проведён анализ историй болезни 40 пациентов кардиологического отделения лечебно-профилактического учреждения города Саратова. На основании полученных данных были изучены результаты иммунохроматографического анализа маркера NT-proBNP.

Кроме этого, выявляли принадлежность назначенных препаратов к определённой группе и частоту их применения, а также сходство назначенной схемы лечения с клиническими рекомендациями.

Группу включения составляли мужчины и женщины, возрастная категория – от 50 до 80 лет, по ФК со II по IV, со сниженной фракцией выброса ЛЖ ( $< 40$  %) и такими заболеваниями в анамнезе, как АГ, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет (СД). Группу исключения составляли пациенты с заболеваниями некардиологического профиля, лица детского возраста, младше 50 и старше 80 лет, с I ФК, с сохранённой и промежуточной фракциями выброса ЛЖ ( $> 40$  %).

### Результаты и обсуждения

Из 40 пациентов у 21 был выявлен уровень NT-proBNP выше 125 пг/мл, кроме этого в анамнезе присутствовали АГ, атеросклероз, ИБС, что свидетельствует о высокой вероятности наличия ХСН. Пациенты, в зависимости от предрасполагающих к развитию ХСН заболеваний, были разделены на три группы:

1. Пациенты с АГ, атеросклерозом, ИБС, СД – 4 (19 %) человека.
2. Пациенты с атеросклерозом, АГ, ИБС – 15 (71 %) человек.
3. Пациенты с атеросклерозом, ИБС – 2 (10 %) человека.

По функциональному классу ХСН группы распределились следующим образом: II ФК – 6 человека, III ФК – 14, IV ФК – 1 человек. Выборку составили в основном неработающие (21 человек) – 15 (71 %) мужчин и 6 (29 %) женщин, возрастная категория которых от 50 до 80 лет (средний возраст – 62 года). Пациентам были назначены следующие препараты: иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики (в том числе антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты и др. В большей степени ХСН подвержены неработающие мужчины в возрасте от 60 до 65 лет с ИБС, атеросклерозом и АГ в анамнезе.

Из всей группы исследуемых троим была назначена лишь монотерапия в виде иАПФ, что составило 14 %, в то время как комбинированная терапия присутствовала в 86 % случаев.

Терапия иАПФ была назначена всем пациентам, как в качестве монотерапии, так и в комбинации. Основными препаратами стали периндоприл 5 мг 1 р/с (80 %) и фозиноприл 10 мг 1 р/с (20 %). Для терапии в качестве диуретиков были назначены спиронолактон 50 мг 1 р/с ( $K^+$  сберегающий диуретик), торасемид 10 мг 1 р/с, фуросемид 40 мг 1 р/с (петлевые диуретики), индапамид 1,5 мг 1 р/с (тиазидоподобный диуретик). Среди блокаторов назначались метопролол 100 мг 1 р/с (20 %), небиволол 1,25 мг 1 р/с (30 %), бисопролол 5 мг 1 р/с (50 %).

Комбинация « $\beta$ -блокаторы + диуретики + иАПФ» распределилась следующим образом:

- 1) «периндоприл + бисопролол + спиронолактон» (23,8 %);
- 2) «фозиноприл + бисопролол + индапамид» (4,7 %);
- 3) «периндоприл + бисопролол + торасемид» (19 %);
- 4) «периндоприл + небиволол + фуросемид» (14,2 %);
- 5) «фозиноприл + бисопролол + спиронолактон» (14,2 %);
- 6) «фозиноприл + метопролол + индапамид» (9,5 %);
- 7) «периндоприл + бисопролол + индапамид» (14,2 %).

Пациентам, страдающим ХСН и имеющим в анамнезе атеросклероз, во всех случаях, помимо основных групп препаратов, были назначены статины (розувастатин 20 мг 1 р/с, аторвастатин 20 мг 1 р/с). Тем пациентам, у которых в анамнезе значились артериальная гипертензия, сахар-

ный диабет, в стационаре проводилась оценка риска развития инсульта или системной тромбоэмболии по CHA2DAS2-Vasc. В соответствии с полученными результатами (средний показатель – 4,7 балла), вероятность развития данных патологий во всех рассмотренных случаях стала основанием для показания к применению антикоагулянтов. Поэтому в 7 (33 %) случаях из 21 в схеме лечения присутствовали варфарин 5 мг 1 р/с (9,5 %) и ривароксабан 20 мг 1 р/с (23,8 %). Кроме этого, 17 (81 %) пациентам в качестве антиагреганта, была назначена ацетилсалициловая кислота 50 мг 1 р/с, относящаяся к неселективным ингибиторам ЦОГ. Лица, имеющие в анамнезе СД (19 % от общего числа), в качестве дополнительной терапии к основным комбинациям препаратов получали метформин 1000 мг 1 р/с для гликемического контроля.

### Выводы

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что схема, применяемая в стационаре для лечения пациентов с ХСН, в большей степени соответствует клиническим рекомендациям. Дозировка применяемых препаратов также соответствует клиническим рекомендациям.

Назначение антикоагулянтов и статинов не является признаком неверной терапии, потому как не наносит вреда здоровью пациента. В случае предрасположенности к возникновению тромбоэмболических осложнений варфарин и ривароксабан становятся неотъемлемой частью лечебного плана для профилактики последних. Статины же, в свою очередь, необходимы для замедления прогрессирования атеросклероза.

Открытым и требующим дополнительных исследований остаётся лишь вопрос о целесообразности применения антиагрегантов. Атеросклероз, сопровождающий течение ХСН, увеличивает тромбоцитарно-сосудистое взаимодействие. С одной стороны, применение ацетилсалициловой кислоты в данном случае необходимо для антитромбоцитарной терапии и для вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, подтверждающие исключительную пользу применения данного препарата при ХСН. Существует намного больше доказательств негативного влияния ацетилсалициловой кислоты. Например, комбинация даже малых доз ацетилсалициловой кислоты с иАПФ у пациентов с ХСН может быть неблагоприятной, что ослабляет эффективность иАПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона. В данном случае, для повышения фармакодинамического эффекта, стоило бы заменить ацетилсалициловую кислоту на антиагрегант иного механизма действия, например, клопидогрел. Но это положение не подтверждено клиническими исследованиями. Однако большое количество имеющихся на сегодня результатов анализов позволяют констатировать, что, хотя некий негативный момент во взаимодействии малых доз ацетилсалициловой кислоты и иАПФ присутствует, сочетанное использование этих препаратов у пациентов с ХСН возможно [2, 10].

## Литература [References]

- 1 Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, Wilczyńska-Golonka M, Dębicka-Dąbrowska D, Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov*. 2018;58(4):47–56. PMID: 30745601
- 2 Хроническая сердечная недостаточность. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1) (дата обращения: 17.02.2023) [Chronic heart failure. Rubricator of clinical recommendations URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1) (accessed: 02/17/2023). (In Russ)].
- 3 Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. 2018 Fall;64(9):834–838. PMID: 30441995
- 4 Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):337–344. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z> PMID: 32524327
- 5 Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;2(40):85–99. [Reznic E.V., Nikitin I.G. Algorithm of treatment of patients with chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction. *Archive of Internal Medicine*. 2018;2(40):85–89. (In Russ)].
- 6 Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. Published 2019 Apr 12. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820> PMID: 31013779
- 7 McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368> PMID: 34447992
- 8 Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306–1325. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1594> PMID: 31523902
- 9 Мудрицкая Т. Н., Лутай Ю. А., Жукова Н. В., Турна Е. Ю. Актуальные проблемы в лечении сердечной недостаточности по материалам руководства европейского общества кардиологов по диагностике и ведению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. *Крымский терапевтический журнал*. 2022;1:27–34. [Mudritskaya T.N., Lutai Yu. A., Zhukova N. V., Turna E. Yu. Actual problems in the treatment of heart failure based on the materials of the guidelines of the European Society of Cardiologists for the diagnosis and management of acute and chronic heart failure 2021. *Crimean Therapeutic Journal*. 2022;1:27–34. (In Russ)].
- 10 Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review [published correction appears in *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):190]. *JAMA*. 2021;325(15):1545–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0716> PMID: 33877270

## Авторская справка

## Монахова Дарья Дмитриевна

Студентка, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012.

ORCID 0000-0002-9592-8308

Вклад автора: анализ и статистическая обработка материалов, формулирование выводов, проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Щеголева Вероника Александровна

Студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012.

ORCID 0000-0001-5079-0408

Вклад автора: анализ и статистическая обработка материалов, формулирование выводов, проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Спиридонова Татьяна Ивановна

Канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Россия, 410012.

ORCID 0000-0002-7728-0296

Вклад автора: разработка концепции исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Author's reference

## Darya D. Monakhova

Student, Saratov Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia.

ORCID 0000-0002-9592-8308

Author's contribution: analysis and statistical processing of materials, formulation of conclusions, verification of critical intellectual content.

## Veronika A. Shchegoleva

Student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia.

ORCID 0000-0001-5079-0408

Author's contribution: analysis and statistical processing of materials, formulation of conclusions, verification of critical intellectual content.

## Tatiana I. Spiridonova

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia.

ORCID 0000-0002-7728-0296

Author's contribution: development of the research concept, verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript.