

# Протокол и результаты международного кооперативного исследования КАРДЕН (КАРдикет при ДЕкомпенсации хронической сердечной Недостаточности)

Л.Г. Воронков, А.Э. Багрий, Э.Б. Ватаман, А.И. Дядык, Н.Н. Середюк, В.К. Ташук, О.П. Динова, О.Н. Либрик, Д.М. Лысый, Л.П. Парашенюк, М.Г. Пасечный, О.А. Приколота

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, изосорбид динитрат, левый желудочек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Со времени первого сообщения в 1957 г. о благоприятном гемодинамическом эффекте нитратов при сердечной недостаточности (СН) [14] данная группа препаратов в течение длительного времени занимала одно из ключевых мест в лечении таких пациентов. Пик назначения нитратов, как и других вазодилататоров, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) приходится на 1970–1980-е годы, что вполне соответствовало господствовавшей в тот период «кардиоциркуляторной» модели данного синдрома [16], центральное место в которой отводилось взаимодействию нагнетательной способности сердца и периферического тонуса сосудов. В тот период роль нитратов при ХСН казалась незыблемой, принимая во внимание такие свойства их фармакодинамики, как способность снижать у данной категории пациентов давление наполнения и объем левого желудочка (ЛЖ), уменьшать объем митральной регургитации, увеличивать коронарный кровоток, повышать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [2, 9, 10].

Однако с внедрением в практику лечения больных с ХСН нейрогуморальных антагонистов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а затем и  $\beta$ -адреноблокаторов) роль периферических вазодилататоров при данном синдроме, в том числе нитратов, неуклонно снижается. Первоначальными аргументами против использования нитратов при ХСН стали данные о том, что у таких пациентов, в отличие от больных со стабильной стенокардией и нормальной функцией ЛЖ, препараты этого класса не способны увеличивать толерантность к физической нагрузке [15], а также данные о способности нитратов активировать симпатoadреналовую систему. Следующими контраргументами относительно применения нитратов при ХСН стали возможность развития гемо-

динамической толерантности к ним при длительном приеме и отсутствие доказательств о благоприятном влиянии нитратов (применяемых самостоятельно, а не в комбинации с гидралазином) на долгосрочный клинический прогноз ХСН [3, 10, 11]. Наконец, в последнее время было выдвинуто положение (не подкрепленное, однако, никакими специально аппанированными исследованиями), что при ХСН гипотензивное действие нитратов может выступать в качестве фактора, ограничивающего возможность «титрования вверх» доз нейро-гуморальных антагонистов [3, 5].

Отражением вышеописанной эволюции взглядов на применение нитратов при ХСН стало ограничение показаний к их использованию у таких пациентов в соответствующих официальных рекомендациях случаями «острой одышки» (ESC\*, 2001), рефрактерной ХСН (ACC/ANA\*\*, 2001), непереносимостью ингибиторов АПФ (ESC; ACC/ANA), сопутствующей стенокардией (ESC; Российские национальные, 2003, Украинского научного общества кардиологов, 2001) [4, 5, 8, 13]. В отличие от рекомендаций ACC/ANA, ESC и России, в упомянутых выше отечественных рекомендациях 2001 г. содержится положение о целесообразности назначения нитратов, наряду с другими средствами, декомпенсированным пациентам с ХСН и признаками застоя в легких на период, требующийся для ликвидации последних [4], что является отражением повседневной клинической практики.

Главным мотивом исследования КАРДЕН явилась необходимость получения доказательной базы относительно позиционирования роли нитратов при ХСН в будущей редакции соответствующих национальных рекомендаций. Основной целью данного исследования была оценка соотношения клинической полезности и безопасности терапии

\* Европейское общество кардиологов.

\*\* Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца.

© Л.Г. Воронков, А.Э. Багрий, Э.Б. Ватаман, А.И. Дядык, Н.Н. Середюк, В.К. Ташук, О.П. Динова, О.Н. Либрик, Д.М. Лысый, Л.П. Парашенюк, М.Г. Пасечный, О.А. Приколота, 2005

нитратами у больных с хронической сердечной недостаточностью в фазе ее декомпенсации.

В исследовании не оценивали эффективность использования нитратов при неотложном лечении отека легких, поскольку роль препаратов этой группы в данной клинической ситуации не вызывает сомнений и подробно представлена в различных редакциях алгоритма лечения острой СН [7, 12, 17].

В исследовании КАРДЕН проверяли гипотезу о том, что включение в схему лечения пациентов с декомпенсированной ХСН и персистирующей левожелудочковой недостаточностью внутривенной и пероральной ретардной формы изосорбида динитрата будет способствовать ускорению устранения последней и более выраженному улучшению функции ЛЖ без повышения риска развития клинически значимой артериальной гипотензии и существенного ограничения адекватного сопутствующего применения ингибиторов АПФ.

## Дизайн и протокол исследования

Открытое сравнительное кооперативное исследование КАРДЕН проводили по единому протоколу в пяти клинических центрах Украины и одном клиническом центре Молдовы.

Критериями включения в исследование были:

а) госпитализация в стационар в связи с усугублением клинических проявлений ХСН; б) длительность клинически установленной ХСН не менее 2 мес; в) наличие физикальных и/или рентгенологических признаков застоя в легких; г) величина ФВ ЛЖ, определенная методом двухмерной эхокардиографии, не более 45 %; д) величина систолического АД более 100 мм рт. ст.

В исследование не включали пациентов с гемодинамически стабильной (компенсированной) ХСН (ФВ ЛЖ больше 45 %); острым отеком легких; клапанными и септальными пороками; воспалительными и рестриктивными поражениями миокарда; гипертрофической кардиомиопатией; беременных; больных с феохромоцитомой; инсулинзависимым сахарным диабетом; дыхательной недостаточностью; креатинином плазмы выше 0,250 ммоль/л; злокачественными новообразованиями; острыми и хроническими инфекционными заболеваниями; перенесенным ранее острым нарушением мозгового кровообращения; хронической сосудисто-мозговой недостаточностью; лиц, принимающих антагонисты кальция; β-адреноблокаторы; пациентов, участвующих в другом исследовании; больных с непереносимостью нитропрепаратов.

Критериями исключения в ходе исследования были: развитие острых форм ишемической болезни сердца (ИБС); побочные эффекты, требовавшие отмены изосорбида динитрата; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Протокол исследования предусматривал 4 фазы.

I фаза – скрининг. В 1-е сутки пребывания больного в стационаре оценивали соответствие клинико-инструментальных данных больных критериям включения/невключения в исследование.

II фаза – классификационная. Пациентов методом случайной выборки распределяли на группы: основную (терапия изосорбидом динитратом) и контрольную.

III фаза – лечение.

Пациентам основной группы в 1-е сутки назначали внутривенно изосорбида динитрат (изокет, «Schwarz Pharma», Германия) в дозе 1–6 мг/ч в зависимости от исходных показателей (уровня АД и выраженности застойных явлений в малом круге кровообращения) и динамики их в процессе введения препарата. На 2-е сутки пациентам назначали пролонгированную форму изосорбида динитрата (кардикет-ретард, «Schwarz Pharma», Германия) 2 раза в сутки, интервал между приемами – 12 ч. Рекомендующая разовая доза изосорбида динитрата составляла 20 мг. В зависимости от клинико-гемодинамической ситуации дозу препарата корректировали (уменьшали до дозы не менее 10 мг 2 раза в сутки либо увеличивали до дозы не выше 40 мг 2 раза в сутки). Продолжительность терапии пероральной ретардной формой изосорбида динитрата составляла 9 сут.

Для купирования приступов одышки пациентам контрольной группы в течение периода наблюдения (10 сут) назначали сублингвально нитроглицерин.

Обязательной сопутствующей терапией в обеих группах обследованных являлся эналаприл, причем в случае, если доза последнего при включении в исследование составляла менее 10 мг/сут, в течение 10 сут наблюдения предусматривалась минимум одна попытка увеличения его суточной дозы.

Дозировки и режим введения диуретиков (фуросемид, спиронолактон) определяли индивидуально. Некоторым пациентам в соответствии с клиническими показаниями назначали дигоксин (см. табл. 1). Если на момент включения в исследование пациент получал β-адреноблокатор, то его не отменяли.

IV. Фаза – контрольное обследование. Проводили у пациентов обеих групп на 10-е сутки наблюдения. Схема обследования пациентов представлены в табл. 2.

## Клиническая характеристика и инструментальные методы обследования пациентов

Обследованы 112 пациентов с ХСН, обусловленной, главным образом, ИБС. По основным клинико-демографическим и гемодинами-

Таблиця 1

Исследование КАРДЕН: таблица сопоставимости групп активного лечения и плацебо

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	контрольной (n=30)	основной (n=82)	
Возраст, лет	62,0±2,1	61,6±1,6	0,84
ФВ ЛЖ, %	33,8±1,5	35,5±0,6	0,24
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	121,5±7,3	113,9±3,8	0,33
Женщины	12 (40 %)	25 (28 %)	0,17
Больные с ИБС	24 (80 %)	75 (92 %)	0,12
АД систолическое, мм рт. ст.	136,8±5,8	138,6±3,1	0,78
Среднесуточная доза фуросемида, мг	64,2±8,2	71,0±3,7	0,39
Количество пациентов, получающих дигоксин	11 (37 %)	43 (53 %)	0,12

Таблиця 2

Схема обследования пациентов с ХСН

Мероприятия	Время проведения									
	1-е сут	2-е сут	3-и сут	4-е сут	5-е сут	6-е сут	7-е сут	8-е сут	9-е сут	10-е сут
Общеклиническое исследование	+									+
Рутинная ЭКГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Эхокардиография	+									+
Суточное мониторирование АД									+	
Оценка наличие ортопноэ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка наличия двухсторонних влажных хрипов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография грудной клетки*										
Базисное лечение ± изосорбида динитрат (основная группа)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Только базисное лечение (контрольная группа)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка побочных эффектов терапии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. \* – если возможно

ческим показателям основная (n=82) и контрольная группы (n=30) достоверно не различались (табл. 1). Эхокардиографические исследования в М- и В-режиме проводили по единому протоколу с определением объемов и ФВ ЛЖ в соответствии с модифицированным алгоритмом Симпсона [6].

Суточное мониторирование АД проводили по стандартному протоколу [1].

Первостепенными исследуемыми «конечными точками» были:

1) время до исчезновения ортопноэ и/или двухсторонних влажных хрипов;

2) количество эпизодов артериальной гипотензии по данным суточного мониторирования АД;

В качестве второстепенных «конечных точек» оценивали:

1) динамику величины ФВ ЛЖ; 2) динамику величины массы тела; 3) дозу ингибитора АПФ на момент окончания наблюдения.

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартного пакета прикладных программ.

## Результаты и их обсуждение

Средняя суммарная доза введенного внутривенно изосорбида динитрата составила (48,1±2,3) мг, а средняя суточная доза пролонгированной формы изосорбида динитрата – (43,4±2,5) мг.

При применении изосорбида динитрата по описанной ранее схеме наблюдали сокращение в 2 раза периода времени до исчезновения клинических признаков застоя в легких. Кроме того, к концу 10 сут наблюдения отметили также примерно двукратное превосходство в отношении прироста ФВ ЛЖ в группе терапии изосорбидом динитратом по сравнению с пациентами, изосорбида динитрат не получавшими (табл. 3).

Поскольку степень снижения массы тела при сопоставимых суточных дозировках фуросемида в обеих группах была одинаковой, то, вероятно, более выраженное улучшение систолической функции ЛЖ у больных основной группы было связано именно с применением изосорбида динитрата. Это отражало свойственный для данного препарата эффект гемодинамической разгрузки ЛЖ, достига-

Таблица 3  
Динамика основных исследуемых показателей у больных с ХСН

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	контрольной (n=30)	основной (n=82)
Продолжительность симптомов легочного застоя, ч	56,16±6,90	28,80±3,7°
Δ ФВ ЛЖ, %	2,75±0,58	5,32±0,62°
Δ массы тела, кг	4,24±0,50	4,17±0,25
Количество пациентов с эпизодами гипотензии	13 (43,3 %)	36 (44,0 %)
Среднее количество эпизодов гипотензии*	5,75±1,09	1,75±0,31°
Доза эналаприла на момент окончания наблюдения, мг	8,28±1,93	9,53±0,82

**Примечание.** \* – при наличии эпизодов гипотензии. ° – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

емой за счет благоприятного перераспределения крови в русле сосуда.

Суточное мониторирование АД, выполненное на фоне терапии пролонгированной формой изосорбида динитрата, показало, что, во-первых, артериальную гипотензию у пациентов основной группы наблюдали не чаще, чем у пациентов контрольной группы, во-вторых, среднее количество эпизодов артериальной гипотензии у пациентов основной группы было достоверно меньшим (см. табл. 3). При трактовке последнего, на первый взгляд, парадоксального факта представляется возможным исходить из допущения, что более выраженное улучшение систолической функции ЛЖ в группе больных, лечившихся изосорбида динитратом (а возможно, и антиишемическое действие последнего), создавали предпосылки для более стабильного поддержания сердечного выброса в течение суток у таких пациентов по сравнению с больными, изосорбид динитрат не получавшими.

Несмотря на применение ретардной формы изосорбида динитрата, на момент окончания наблюдения доза ингибитора АПФ у пациентов основной группы была сопоставимой с таковой в группе контроля (см. табл. 1).

Таким образом, проведенное исследование позволило подтвердить лежавшую в его основе гипотезу о том, что рациональное применение внутривенной и пероральной (ретардной) форм изосорбида динитрата у больных с декомпенсированной ХСН является не только клинически полезным, но и достаточно безопасным. Не менее важно, что в нашем исследовании применение пролонгированной формы изосорбида динитрата не ограничивало возможность параллельного использования ингибитора АПФ эналаприла в среднетерапевтических дозах. Насколько систематический прием

ретардной формы изосорбида динитрата может ограничивать повышение доз ингибиторов АПФ до целевых у пациентов с ХСН и сопутствующей стенокардией, остается потенциальным предметом будущих исследований.

Полученные данные могут быть учтены при подготовке обновленной редакции национальных рекомендаций по лечению ХСН.

## Выводы

1. Включение в схему терапии декомпенсированной хронической сердечной недостаточности внутривенной, а затем пероральной пролонгированной форм изосорбида динитрата способствует более быстрому преодолению застойных явлений в малом круге кровообращения и более выраженному повышению фракции выброса левого желудочка.

2. Применение пролонгированной формы изосорбида динитрата в дозе 20–80 мг (в среднем  $43,4 \pm 2,5$  мг) у больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью и исходным систолическим артериальным давлением выше 100 мм рт. ст. не сопровождается увеличением риска развития артериальной гипотензии (артериальное давление менее 90 мм рт. ст.) и не ограничивает возможности параллельного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

## Литература

1. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії / Під ред. Ю.М. Сіренка, Г.Д. Радченко, В.М. Граніча та ін. – К., 2002. – 26 с.
2. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
3. Нитроглицерин в лечении хронической сердечной недостаточности (рекомендации ОССН по использованию нитратов при ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 5. – С. 253-254.
4. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів / Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності. – К.: Четверта хвиля, 2002. – 20 с.
5. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 6. – С. 276-297.
6. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 347 с.
7. Явелов И.С. Принципы лечения сердечной недостаточности // Сердце. – Т. 2. – № 1. – С. 10-15.
8. AHA/ACC Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American Cardiology and the American Heart Association, inc. 2001. – 55 p.
9. Cohn J.N. Nitrates are effective in the treatment of chronic

- congestive heart failure: the protagonist's view // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 66. – P. 444-446.
10. Elkayam H. Nitrates in heart failure // Cardiol. Clin. – 1994. – Vol. 12. – P. 3-85.
11. Elkayam U. Nitrates in the treatment of congestive heart failure // Amer. J. Cardiology. – 1996. – Vol. 77. – P. 41-51.
12. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACA/AHA Task Force Report // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2764-2784.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
14. Johnson J.B., Cross J.F. Hale E. Effect of sublingual administration of nitroglycerin on pulmonary artery pressure in patients with failure of left ventricle // New Engl. J. Med. – 1957. – Vol. 257. – P. 1114-1117.
15. Packer M. Are nitrates effective in the treatment of chronic heart failure? Antagonist's viewpoint // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 71. – P. 458-461.
16. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological models of the disease // Amer. J. Cardiology. – 1993. – Vol. 71. – P. 3-11.
17. Stevenson L.W., Massie B.M., Francis G.S. et al. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm // Amer. Heart J. – 1998. – Vol. 135. – P. 293-309.

## Приложение

В исследовании КАРДЕН принимали участие:

1. Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев, отдел сердечной недостаточности (д-р мед. наук проф. Л.Г. Воронков, канд. мед. наук Л.П. Парашенюк).
2. Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, кафедра терапии факультета последилового образования, центральная клиническая больница № 1 Донецка (д-р мед. наук, проф. А.И. Дядык, д-р мед. наук проф. А.Э. Багрий, О.А. Приколота).
3. Институт кардиологии МЗ Республики Молдова, Кишинев, отдел сердечной недостаточности (д-р мед. наук проф. Э.Б. Ватаман, канд. мед. наук Д.М. Лысый, канд. мед. наук М.Г. Пасечный).
4. Ивано-Франковская медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 1, Ивано-Франковский областной кардиологический диспансер (д-р мед. наук проф. Н.Н. Середюк, канд. мед. наук О.Н. Либрик).
5. Буковинская медицинская академия, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, областной кардиологический диспансер, Черновцы (д-р мед. наук проф. В.К. Ташук, О.П. Динова).

Поступила 24.12.2004 г.

## Design and results of international cooperative study CARDEN (Cardiket in Decompensation of Chronic Heart Failure)

L.G. Voronkov, A.E. Bagriy, E.B. Vataman, A.I. Dyadyk, N.N. Seredjuk, V.K. Tashchuk, O.P. Dinova, O.N. Librik, D.M. Lisiy, L.P. Parashchenjuk, M.G. Pasechnyk, O.A. Prikolota

*The efficacy and safety of isosorbide dinitrate (ISDN) in intravenous (i.v.) and oral retard (R) forms were studied in 112 normotensive (systolic blood pressure > 100 mmHg) clinically decompensated chronic heart failure (CHF) patients (pts) with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 45 % divided in two groups. In group 1 (n=82) i.v. ISDN was administrated during first 24 hours (average total dose = 28,1±2,3 mg) following by administration of oral ISDN-R during next 10 days (average daily dose (43,4±2,5) mg). In group 2 (n=30) only sublingual nitroglycerin (0,5 mg) was administrated in cases of acute dyspnoe during the same follow-up period. Both groups were comparable by age, sex, etiology of CHF, LVEF, % of digoxin administration and average daily dose of furosemide during follow-up period. Treatment by ISDN was accompanied by two-fold shorter period to disappearance of lung congestion (rales/orthophoe combined end-point) and more significant increase of LVEF – (28,8±3,7) vs (56,1±6,9) hours, respectively (P=0,00012) and (5,32±0,62) vs (2,75±0,58) %, respectively (P=0,023). Treatment by ISDN wasn't associated with elevated risk of arterial hypotension during 24-hour blood pressure monitoring in comparison to control group (P=0,66). Up-titrated doses of enalapril at the end of follow-up were comparable in 1 and 2 groups – (9,53±0,82) and (8,28±1,93) mg, respectively (P=0,49). Thus, in normotensive decompensated CHF pts the short-term (up to 10 days) administration of ISDN reduces the period of clinically overt lung congestion and improves LVEF without increase of the risk of hypotension and without limitation of concomitant use of ACE-inhibitor.*