

УДК: 616.12-008.331.1-46: 616.08

**ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ
ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ВІДПОВІДНО ДО СТУПЕНЯ ЛЕГЕНЕВОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА/ЧИ СТАДІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ**

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ПРИКЛАДИ ІЗ ПРАКТИКИ)

Мацегора Н.А., Мітасова Н.Ю.

Одеський національний медичний університет

При лікуванні ХСН, обумовленої ІХС у сполученні з АГ, рекомендується застосовувати блокатори Я-адренорецепторів (ББ) у комбінації з інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) усім пацієнтам, що мають ФВ ЛШ < 40 %; антагоністами альдостерону при ФВ ЛШ < 35 %; діуретиками — показані незалежно від типу СН; івабрадином — хворим із синусовим ритмом та ФВ ЛШ < 35 %, в яких ЧСС залишається не меншою, ніж 70 уд/хв.

Нітрати тривалої дії рекомендуються у випадках, коли, незважаючи на прийом ББ, зберігається стенокардія. Відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 для лікування АГ до попередньої терапії можна додати блокатори кальцієвих каналів (БКК), а саме амлодипін чи фелодипін, оскільки інші представники мають виразну негативну інотропну дію та протипоказані при ХСН із систолічною дисфункцією.

26

Останнім часом отримані позитивні результати лікування ХСН при застосуванні селективного конкурентного інгібітору фосфодіестерази-5 (ІФДЕ5) силденафілу. Дослідження показали добру переносимість та ефективність препарату при ЛГ різної етіології, це стало ще одним перспективним напрямком в лікуванні ЛГ при ХСН. Слід підкреслити, що при вивченні біохімічних, молекулярних, клінічних ефектів силденафілу, досі не проведено порівняного дослідження ефективності призначення різних вазодилататорів та силденафілу у комплексному лікуванні ХСН й ЛГ у хворих на ІХС у сполученні з АГ, не розроблені диференційовані показання щодо застосування їх в залежності від ступеню ЛГ та/чи ХСН, не уточнені особливості порівняної дії на основні фізіологічні параметри функціонування серцево-судинної системи.

Отже, пошук найбільш вагомих діагностичних критеріїв, розробка вдосконаленого алгоритму при лікуванні хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених ХСН 2А чи 2Б, та вибір індивідуальної лікувальної тактики з урахуванням ступеню ЛГ шляхом застосування неспецифічних (нітрати, амлодипін) чи специфічних (силденафіл) вазодилататорів, залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та внутрішньої патології.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця у сполученні з артеріальною гіпертензією, хронічна серцева недостатність, лікування.

Актуальність

Лікування ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ проводиться відповідно до уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, сформованих Асоціацією кардіологів України в 2016 році та

відповідають вимогам Міжнародних рекомендацій на основі доказової медицини [9, 10, 20, 23, 24, 29, 30], що спрямовані на подолання резистентності до стандартної терапії хворих на ІХС і АГ,

зменшення симптомів й ознак хвороби, попередження госпіталізацій з приводу погіршення клінічного стану, підвищення працездатності та/або функціональної спроможності пацієнтів, поліпшення якості їх життя, покращення прогнозу [10, 20, 23, 28, 29, 30].

При лікуванні ХСН, обумовленої ІХС у сполученні з АГ, рекомендується застосовувати блокатори Я-адренорецепторів (ББ). ББ в багатьох дослідженнях (COPERNICUS, CIBIS-II, MERIT-HF) продемонстрували свій позитивний вплив на перебіг ХСН. Так, завдяки негативному хронотропному ефекту ББ, знижується ЧСС на 10-15 за 1 хв, за рахунок чого зменшується механічна робота серця, покращується його енергозабезпечення, зменшується токсичний ефект катехоламінів, посилюється активність парасимпатичної нервової системи, відновлюється коронарний кровотік, спостерігається подовження діастолі, що позитивно впливає на ремоделювання серця [18]; при тривалій терапії збільшується серцевий викид; знижується активність РААС, виникає антигіпертензивний, антиаритмічний, антиішемічний ефекти [3, 13, 22, 49].

Інгібітори АПФ та БРА знижують активність симпато-адреналової системи, РААС, зменшують синтез ендотеліну, тромбоксану та збільшують концентрацію в крові оксиду азоту, простацикліну, що призводить до зменшення вазоконстрикції і збільшення вазодилатації; сповільнюють процеси ремоделювання серця, судин; зменшують систолічну дисфункцію; перешкоджають розвитку прогресування дилатації ЛШ; знижують діастолічну ригідність ЛШ; викликають вазодилатацію за рахунок збільшення синтезу оксиду азоту та брадикініну [14, 16, 27, 62].

Антагоністи альдостерону здатні пригнічувати активну реабсорбцію іонів натрію і, одночасно, екскрецію калію та магнію, збільшувати діурез на 25 %, знижувати загальну і серцево-судинну смертність [5, 6, 21, 55].

Діуретики мають виражену проти набрякову та антигіпертензивну дію, перевага надається петльовим сечогінним засобам. У дослідженні TORIC торасемід знижував загальну смертність на 51,5 %, кардіальну смертність — на 59,7 % [18, 35].

Рекомендовані [28] комбінації препаратів: ББ з інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) усім пацієнтам, що мають ФВ ЛШ < 40 %, антагоністами альдостерону при ФВ ЛШ < 35 %, діуретиками (показані незалежно від типу СН), івабрадином (пацієнтам із синусовим ритмом та ФВ ЛШ < 35 %, в яких ЧСС залишається не меншою, ніж 70 уд/хв.).

Для пацієнтів з фібриляцією передсердь, коли не вдається досягти адекватного контролю ЧСС за допомогою ББ або при непереносимості ББ — показаний дигоксин; нітрати тривалої дії рекомендуються, коли, незважаючи на прийом ББ, зберігається стенокардія [13, 24, 30].

Відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 для лікування АГ до попередньої терапії можна додати блокатори кальцієвих каналів (БКК), а саме амлодипін чи фелодипін, оскільки інші представники мають виразну негативну інотропну дію та протипоказані при ХСН із систолічною дисфункцією [10, 20, 24, 22, 29].

Таким чином, стандартне лікування хворих на ХСН спрямоване на корекцію ІХС і АГ, а ХСН ігнорується до того часу, доки її клініка не почне переважати (ФВ ЛШ < 45 %) над проявами ішемії серця і гіпертензивним синдромом [9, 28], при цьому, зовсім не враховуються патогенетичні ланки розвитку ЛГ, що знижує ефективність базисної терапії [4, 11].

Значимість ЛГ у формуванні та прогресуванні ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ підтверджено результатами спостережень, проведених при традиційному лікуванні протягом 28 місяців. Авторами встановлено, що у пацієнтів з помірною ЛГ смертність склала 57 % у

порівнянні з 17 % у пацієнтів без ЛГ [36, 57], з чого слідує висновок про доцільність розробки та застосування специфічної терапії ЛГ.

У цьому напрямку, з метою цілеспрямованої корекції ЛГ, заслуговує на увагу застосування як неспецифічних (нітрати, БКК) так і специфічних вазодилаторів [8, 25, 26]. Необхідність використання вазодилаторів диктується певними клінічними ситуаціями, які ускладнюють перебіг декомпенсації.

Так, описаний позитивний ефект від прийому нітратів [1, 12, 25]. Ці препарати діють як ендотелій-незалежні донатори NO, що накопичується в процесі їх метаболізму [30]. Завдяки венозній та артеріолярній вазодилатації вони сприяють зменшенню перед- та після- гемодинамічного навантаження на міокард, покращанню коронарного кровопостачання та підвищенню кисневого забезпечення. Патогенетично нітрати застосовуються при супутній стенокардії та ЛГ, що розвивається.

Проте, їх ефект часто недостатній і застосування має недоліки: короткотривалий ефект нітратів короткої дії (до 60 хвилин); розвиток толерантності при тривалому прийомі (у 60-75 % хворих); головний біль, що призводить до втрати прихильності до лікування [19, 30]. Крім того, застосування нітратів пролонгованої дії має відносні протипоказання при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії і аортальних вадах з перевагою стенозу, що сприяє посиленню обструкції вихідного тракту лівого шлуночка і мітральній регургітації та може спровокувати погіршення самопочуття або неприємності; у випадку системного падіння артеріального тиску призначення нітратів при ХСН посилює гіпотензію, тому їх використання обмежене [17, 32, 57].

Друга група неспецифічних вазодилаторів — це блокатори кальцієвих каналів (БКК). До рекомендованих для лікування ЛГ сьогодні належать дигідропіри-

динові (амлодипін, ніфедипін) та дилтіазем [11, 25, 34]. Основний механізм дії БКК полягає в розслабленні гладких м'язів судин внаслідок зменшення внутрішньоклітинного потоку іонів кальцію. На прикладі ніфедипіну показана ефективність антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду у зниженні тиску в легеневій артерії, поліпшенні якості життя в групі пацієнтів, які відповіли на лікування (документована у 95 % випадків 5-річна виживаність у групі «відповідачів» у порівнянні з 36 % — у «невідповідачів») [25, 36]. Однак, ніфедипін має негативний інотропний ефект та підвищує смертність у осіб похилого віку, особливо це відбувається при застосуванні ніфедипіну короткої дії [20, 24].

Дилтіазем також має негативну інотропну дію і погіршує перебіг ХСН, що було підтверджено у дослідженні за участю 2466 пацієнтів з ІХС, рандомізованих на прийом дилтіазему або плацебо. Авторами встановлено, що дилтіазем підвищував ризик небажаних серцевих подій (ОР 1,41; 95 % ДІ 1,01-1,96) серед пацієнтів з застоєм у легенях на вихідному рівні. Ризик серцево-судинних подій у пацієнтів, які отримували дилтіазем, пов'язується з тяжкістю вихідної СН [24, 31].

Єдиним препаратом для корекції ЛГ у пацієнтів на ІХС у сполученні з АГ є амлодипін [26, 30, 31, 34]. Амлодипін відрізняється пролонгованою дією, чим пояснюється відсутність активації симпатoadреналової системи (на відміну від інших представників БКК) і, як наслідок, відсутність епізодів гіпотензії [24, 59]. Але у використанні амлодипіну також є особливості: необхідність титрування дози, починаючи з мінімальної, з подальшим поступовим її збільшенням до максимальної переносимої [11, 30, 33, 61], підбір дози з урахуванням рівня тиску в легеневій артерії, великий розбіг часу появи ефекту лікування — від кількох діб до чотирьох тижнів [25], наявність побічних реакцій — периферичні набряки, тахікардія [15, 33], тому терапію потрібно

починати в стаціонарі, ретельно титрувати дозу під контролем АТ, ступеню ЛГ, контролювати показники оксигенації крові і толерантність до навантажень [26, 45, 61]. У той же час вважається, що при ІV ФК ХСН антагоністи кальцію взагалі не показані [25].

Рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з застосуванням простагландинів епопростенола і бозентана були припинені через збільшення числа летальних випадків у групах приймаючих ці препарати, порівняно з пацієнтами, які приймали стандартну терапію [48, 70].

У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні мацитентану (Melody-1) 201 пацієнт з ЛГ при систолічній СН був рандомізований на чотири групи для порівняння трьох доз ріоцигуата з плацебо на протязі 16 тижнів. Ефект на основну кінцеву точку (зміна середнього тиску у легеневій артерії) в порівнянні з плацебо був відсутній [25].

Отже, у нинішній час не існує специфічної терапії для ЛГ на фоні патології лівих камер серця, а корекція тиску передбачає лікування основного захворювання, що не завжди ефективно [8, 25].

Останнім часом отримані позитивні результати лікування ХСН при застосуванні силденафілу [2, 25, 38, 57]. Дослідження показали добру переносимість та ефективність препарату при ЛГ різної етіології, це стало ще одним перспективним напрямком в лікуванні ЛГ при ХСН.

Силденафіл є селективним конкурентним інгібітором фосфодіестерази-5 (ІФДЕ5), який, перешкоджаючи руйнуванню ЦГМФ, підсилює судинорозширювальний ефект NO. Розслаблення артеріальної гладкої мускулатури відбувається після активації ферменту гуанілатциклази окисом азоту, який утворюється в ендотелії під впливом ряду факторів і є важливим чинником зниження легеневого судинного опору з моменту народження [7, 37]. ЦГМФ далі активує ЦГМФ-залежну протеїназу, що призводить до

фосфорилування іонних каналів, зменшення концентрації іонів кальцію в цитоплазмі, розслаблення міоцитів [2, 39].

Разом з тим, британські вчені піддали сумніву в можливості силденафілу змінити судинну дисфункцію хворих з ІХС [2, 63]. Вони провели пілотне перехресне дослідження, в якому брали участь 16 пацієнтів-чоловіків з ІХС і 8 здорових чоловіків (в якості контролю), та встановили, що силденафіл збільшував ендотелій-незалежну вазодилатацію у відповідь на інтрабронхіальне введення нітропрусида натрію ($p < 0.05$), але ніяк не впливав на ендотелій-залежну вазодилатацію при прийомі ацетилхоліну або верапамілу.

Італійські автори [2, 47] провели подвійне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, в якому брало участь 278 пацієнтів з симптоматичною ЛГ (The SUPER-1: Sildenafil Use in Pulmonary HypERTension — study). Хворі приймали плацебо або силденафіл (20, 40, або 80 мг) тричі на день протягом 12 тижнів. Дослідження показало, що прийом силденафілу приводив до збільшення відстані, яку проходять пацієнти за 6 хвилин (45 м (+ 13.0 %), 46 м (+ 13.3 %), і 50 м (+ 14.7 %)) для 20, 40, і 80 мг силденафілу відповідно ($p < 0.001$ для всіх груп порівнянь). Усі дози силденафілу достовірно приводили до зменшення середнього тиску в легеневій артерії та поліпшенню функціональних класів за ВООЗ ($p = 0.003$, $p < 0.001$ і $p < 0.001$, відповідно). Побічні ефекти у всіх групах були помірними і клінічно незначущими (пітливість, диспепсія, діарея) [47].

В роботах інших авторів [64] було показано, що рівні міокардіального ЦГМФ підвищуються при деяких формах ХСН, гіпертрофії міокарда в результаті перевантаження тиском / об'ємом [2, 52], що не залежать від збільшення продукції NO, але змінюються відповідно чутливості розчинної гуанілатциклази, на яку впливає мозковий натрійуретичний пептид [58]. Крім того, за даними результатів

експериментального дослідження, знижена експресія цГМФ-протеїнкінази детермінує недолік NO / цГМФ-залежної регуляції кальцієвого транспорту в гіпертрофованому кардіоміоциті, що може бути пусковим механізмом у розвитку гіпертрофії міокарда при артеріальній гіпертензії [65]. Тому застосування ІФДЕ5 в даних умовах може бути цілком обґрунтованим [56].

Зменшення ЧСС в спокої і ослаблення приросту ЧСС під час фізичного навантаження після прийому силденафілу свідчить про те, що шлях L-аргінін / NO / цГМФ може модулювати пейсмейкерну активність синусового вузла у пацієнтів на ХСН [66]. При цьому включаються наступні механізми, які реалізують даний шлях: зменшення активності внутрішньосерцевого норадреналіну [2, 40]; активація вивільнення ацетилхоліну, що призводить до брадикардії [41]; активація силденафілом продукції ЦНС-депресорних факторів і редукування симпатичної активності [50, 68]; збільшення рівня цГМФ в міокарді, що сприяє гальмуванню припливу Ca^{2+} через L-тип сарколемні Ca^{2+} канали [49]; пригнічення позитивної хронотропної відповіді бета-адренорецепторів за рахунок зниження їх чутливості і збільшення рівня Gi білка [2, 42].

Позитивна роль додаткового призначення силденафілу пацієнтам з ХСН показана в різних дослідженнях [51, 46, 69]. При цьому відзначалося поліпшення ендотеліальної функції [54], оптимізація легеневого кровообігу і збільшення фізичної працездатності [2, 60]. Поряд з цим, силденафіл, пригнічуючи активність капсаз-3 (знову ж через NO сигнальний шлях), зменшував прояви апоптозу в серцевому м'язі [43,44].

У ряді досліджень зазначалося, що силденафіл має антиішемічний ефект, який збільшує час виникнення стенокардії [2, 53]. Викликана ним вазодилатація коронарних артерій пов'язана з посиленням фосфорилування шокового білка HSP20 і трансдукції фосфопептидів-

аналогів HSP20 і може бути достатньою для розслаблення судинних гладком'язових клітин [67].

Слід підкреслити, що при вивченні біохімічних, молекулярних, клінічних ефектів силденафілу, досі не проведено порівняного дослідження ефективності призначення різних вазодилаторів та силденафілу у комплексному лікуванні ХСН й ЛГ у хворих на ІХС у сполученні з АГ, не розроблені диференційовані показання щодо застосування їх в залежності від ступеню ЛГ та/чи ХСН, не уточнені особливості порівняної дії на основні фізіологічні параметри функціонування серцево-судинної системи.

Висновок

Пошук найбільш вагомих діагностичних критеріїв, розробка вдосконаленого алгоритму при лікуванні хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених ХСН 2А чи 2Б, та вибір індивідуальної лікувальної тактики з урахуванням ступеню ЛГ шляхом застосування неспецифічних (нітрати, амлодипін) чи специфічних (силденафіл) вазодилаторів, залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та внутрішньої патології.

Клінічний приклад 1.

Хворий Т., 77 років, історія хвороби № 10624

Діагноз: ІХС. Дифузний і постінфарктний (2004) кардіосклероз з порушенням ритму і провідності: повна блокада ПНПГ, минуща блокада задньої гілки ЛНПГ. Вторинна недостатність мітрального, трикуспідального клапанів II ст. Легенева гіпертензія III ст. (92 мм рт. ст.). Артеріальна гіпертензія 3 стад., I ст., ризик 4. СН II Б ст.

Поступив до ВМКЦ ПР зі скаргами на посилення задишки при побутовому навантаженні, у спокої і в положенні сидячи, набряки нижніх кінцівок, що не долаються епізодичним прийомом торасеміду і спіронолактону, скарги наростають близько 3 — 4 днів. В анамнезі: ІМ у 2004 році, ГБ. Погіршення стану — протягом останніх 2-3 тижнів. Постійно приймає

клопідогрель 75мг/добу, спіронолактон, торасемід 10мг. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Акроціаноз. Перкуторно над легенями — притуплення нижче X р. з обох сторін. Там же — різке ослаблення везикулярного дихання, множинні «крепітуючі» хрипи. Межі відносної тупості серця розширені вправо на 1 см і вліво на 3 см. АТ = 140 /90 мм. рт. ст. Пульс 95 в 1 хв., аритмічний по типу одиначної екстрасистоїї. Тони серця приглушені, систолічний шум над усіма точками аускультатії, максимум — над МК, АК, клапаном АО. Периферичні набряки обох нижніх кінцівок до колін, більше справа.

ЕКГ (13.06.2013) — Ритм синусовий, неправильний, 67 уд./хв., одиначні правошлуночкові екстрасистоїї. ПБПНПГ. «Рубцеві поля» в задньо-базальній області. Ознаки гіпертрофії і перевантаження ЛШ, ПШ (інверсія «Т» в V1-V6 до -0,3 mV).

ЕКГ (21.06.2015) — Ритм синусовий, правильний, 58 уд. в хв. У динаміці: зменшення навантаження на ЛШ, ЛП, ПШ.

ЕхоО-КС (12.06.2015) — Кальциноз аортального та мітрального клапанів, хронічна аневризма ЛШ, стеноз гирла аорти II-III ст., НАК I ст, НМК I-II ст., НТК II ст., Легенева гіпертензія II-III ст. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ. Сепарація листків перикарда до 12 мм. ФВ = 28-30 %

Ехо-КС (25.06.2015) — Сепарація листків перикарда до 8-9 мм. НМК, НТК. Кальциноз аорти. Легенева гіпертензія не визначається. ФВ = 42 %.

Проведено лікування за пропонуваною методикою, базисна терапія: Фуросемід 60мг * 2дн. в / м, Бісопролол 5мг * 9дн., Еплеренон 25мг, Клопідогрель 75мг * 9дн., Аспірин 100мг * 9дн., Торасемід 20мг * 5дн. і Силденафіл 10мг * 3р/д * 3дн. Поліпшення самопочуття настало на другий день, покращилася переносимість фіз.навантажень, значно зменшилися набряки нижніх кінцівок, на ЕКГ

— зменшення навантаження на ЛШ, ЛП, ПШ, на Ехо-КС — зменшилися КСО і КДО ЛШ, скорочувальна функція ЛШ підвищилася, тиск у легеневій артерії нормалізувався.

Виписаний у задовільному стані.

Клінічний приклад 2.

Хворий А., 67 років, історія хвороби № 7167

Діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Набута поєднана мітрально-аортальна вада серця з перевагою недостатності аортального клапана III ст. Вторинна легенева гіпертензія III-II ст. Порушення провідності: AV-блокада I-II ст. Mobitz 2. СН II Б ст. Двосторонній гідроторакс. ФК IV-II. Симптоматична артеріальна гіпертензія 2 стадії III ступеня ризик 4. Кардіомегалія.

Поступив до ВМКЦ ПР зі скаргами на задишку з утрудненим вдихом, відчуття браку повітря досягають ступеня задухи при мінімальній інтенсивності фізичного навантаження і в положенні лежачи; підвищення АТ до 220/80 мм рт. ст.; наростання набряків нижніх кінцівок, стискаючий біль в області серця під час задишки.

Вважає себе хворим з 2010 року, коли з'явилася задишка під час ходьби. За останні два роки стан прогресивно погіршувався. Неодноразово лікувався з приводу декомпенсації стану, ефект був нетривалим (1-2 місяці). Останнє погіршення стану — протягом 2-3 тижнів, коли не дивлячись на стаціонарне лікування та амбулаторний прийом призначених препаратів зросла інтенсивність задишки. Раніше захворювань серцево-судинної системи (зі слів хворого) не мав. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Положення в ліжку — схильність до ортопное. Шкірні покриви — бліді, іктеричні. Перкуторно над легенями — легеневий звук з притупленням нижче VII р. праворуч і нижче X р. ліворуч. Дихання ослаблене, в нижніх відділах з обох сторін — не вислуховується. Межі відносної тупості серця розши-

рені вправо на 1,5 см, вліво на 3 см. АТ = 220/70 мм. рт. ст. Пульс 55 в 1 хв., аритмічний. Тони серця глухі. Розміри печінки по Курлову: 14/9/6 см. Периферійні набряки обох нижніх кінцівок до рівня нижньої третини стегна.

ЕКГ (03.04.2015) — Ритм синусовий, неправильний, 50 уд./хв., одиничні передсердні екстрасистоли. AV-блокада I ступеня. Горизонтальна ЕВС. Порушення реполяризації в області бічної стінки ЛШ — високі загострені «Т» в V2-V6 до 1,5 mV.

ЕКГ (18.04.2015) — У динаміці: збільшення ЧСС до 75 в хв., AV-блокада I ступеня з епізодами II ступеня Mobitz 2.

Ехо-КС (02.04.2015) — Аортальна недостатність III ст. Легенева гіпертензія III ст. (90 мм рт. ст.). Розширення, ущільнення кореня аорти (4,0). Розширення порожнини ЛП (5,1), ЛШ (5,4 — 4,1). ФВ = 48 %.

Ехо-КС (05.04.2015) — Аортальна недостатність III ст. Легенева гіпертензія II ст. (60 мм рт. ст.). Розширення порожнини ЛП (4,0), ЛШ (5,1 — 3,3). ФВ = 64 %.

Проведено лікування за пропонованою методикою, базисна терапія: Тораемід 50-100 мг, Спіронолактон 25 мг, Кардіомагніл 75 мг, Амлодипін 10 мг, Валсартан 160 мг, Розувастатин 20 мг і Силденафіл 10 мг * 3р/д. Стан хворого поліпшився: значно покращилося самопочуття і переносимість побутового фізичного навантаження (ходить у «своєму» темпі), нормалізувався колір шкірних покривів, відзначається позитивна ЕКГ- (збільшення ЧСС до 75 в хв., покращилася фаза реполяризації в області бічної стінки ЛШ) і Ехо-динаміка (зменшилися розміри порожнин ЛП і ЛШ, зменшився тиск у легеневій артерії, підвищилася скорочувальна функція ЛШ), АТ зберігається на рівні 150-155/70-80 мм рт. ст., зменшилася кількість рідини в правій плевральній порожнині, набряки зменшилися до рівня нижньої третини гомілок.

Виписаний у задовільному стані.

За розробленою нами схемою проліковано 21 хворого, з яких було 18 чоловіків і 3 жінки у віці від 52 до 80 років. Це пацієнти з артеріальною гіпертензією 2 (28,6 %) — 3 (71,4 %) стадії у зв'язку з перенесеним інфарктом міокарда (57 %) та / або КМП гіпертензивного та ішемічного генезу (85,7 %) з серцевою недостатністю і вторинною легеневою гіпертензією. Легенева гіпертензія I ступеня спостерігалася у 14,4 % пацієнтів, II ступеня — у 28,6 % пацієнтів, III ступеня — у 57 %. До і після пропонованої терапії проводилося клінічне обстеження хворих, яке включало опитування, фізикальне обстеження, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні показники) та інструментальні дослідження (ЕКГ, ЕхоКС, оглядова рентгенографія органів грудної клітини, проба з 6 — хвилинною ходьбою). Всім пацієнтам проведена базисна терапія в комбінації з Силденафілом 10 мг 3 рази на день. Ефект наступав на 2-3 день, покращувалася якість життя пацієнтів (самопочуття, переносимість фізичного навантаження, яка підтверджується тестом з 6-хвилинною ходьбою), показники артеріального тиску, ЕКГ (зменшувалось навантаження на ЛП, ЛШ, ПШ), Ехо-КС (зменшувались розміри порожнин ЛП і ЛШ, тиск в легеневій артерії, підвищувалася скорочувальна функція ЛШ), а також були відсутні повторні епізоди задухи протягом лікування в стаціонарі.

Література

1. Арутюнов А.Г. Контроль легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ: роль изосорбида мононитрата в длительной терапии // Трудный пациент. — 2014. — Т.12. — №6 — С. 4-6.
2. Бакшеев В.И., Колomoец Н.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы — будуще перспективы использования в клинической практике (прошлое, настоящее и будущее силденафила) // Клиническая медицина 2007; 3: 4-11, 4: 4-11
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 532 с.
4. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В.,

- Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. — М.: Ньюдиамед, 2009. — С. 373.
5. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон // Здоров'я України. — 2015. — №5. — С. 45-46.
 6. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать // Серцева недостатність та комор бідні стани. — 2017. — №1. — С. 18-29.
 7. Горрен А.К., Майер Б. Универсальная и комплексная нзимологія синтазы оксида азота. Биохимия 1998; 63 (7): 870-80.
 8. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Український кардіологічний журнал, додаток 3, 2014
 9. Діагностика і лікування хронічної серцевої недостатності: рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р. // Спеціальний випуск. Додаток №2 до журналу "Серцева недостатність" №2, вересень 2016.
 10. Доказова внутрішня медицина: Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акред./ В.І. Денисюк, О.В. Денисюк — Вінниця: ДП "Державна картографічна фабрика", 2011. — 928 с.: іл.; вст. кольор. [8 с.].
 11. Ігнатенко Г.А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія: Монографія. — Донецьк: "Каштан", 2009. — 536 с. (рис. 20).
 12. Ігнатенко Г.А., Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота и лечение терапевтических заболеваний // Оксид азота в терапевтической практике. — Донецк: Юго-Восток, 2001. — 125-196 с.
 13. Кожухов С.М., Пархоменко О.М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка // Новости медицины и фармации. — 2016. — №576. — С. 40-43.
 14. Кореннова О.Ю. и др. Клинико-экономическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2008. — 6. — 51-54.
 15. Лукина Ю.В. Препарат амлодипина — новый старый знакомый // РМЖ. — 2011. — №5. — С. 343.
 16. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл [Электронный ресурс] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 1 (9). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13018>
 17. Лупанов В.В. Применение нитратов при стенокардии // Русский медицинский журнал. — 2006-2013.
 18. Маслова А.П., Либис Р.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сочетании хронической сердечной недостаточности и постоянной формы фибрилляции предсердий // Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13, № 4. С. 205–208.
 19. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники (пособие для врачей). — М., 2001; 16.
 20. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"
 21. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с ХСН // CONSILIUM MEDICUM. — 2013. —/ Т. 15. — №/ 10. —/ С. 70-74.
 22. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 3: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. — Вінниця: Нова Книга, 2010 — 1006 с.: с іл..
 23. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Тарькина Е.В., Махмутходжаев С.А., Павлова А.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: особенности медикаментозного лечения. // Справочник поликлинического врача, 2006; 05: 12-19
 24. Препараты, вызывающие развитие или ухудшающие течение СН: научное соглашение American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Кардиология 2016. с. 50-61.
 25. Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского респи-

- раторного общества (European Respiratory Society, ERS) по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. — Артериальная гипертензия: научно-практический журнал. — Донецк: Издательский дом Заславский, 2008 — 2016. № 3. — С. 100-135.
26. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. / под ред. Акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Т. 3. Клиническая гериатрия. — 896 с.: ил. — С. 545-554.
 27. Савустьяненко А.В. Применение лизиноприла при основных клинических синдромах и заболеваниях [Электронный ресурс] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 4 (12). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13631>
 28. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. — К.: МОПІОН, 2016. — 192 с.
 29. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: МОПІОН, 2011. — 408 с.
 30. Стабільна ішемічна хвороба серця (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія №2 (46) 2016. с. 113-126.
 31. Трисветова Е.Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Медицинские новости. — 2009. — №15. — С. 13-18.
 32. Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте. Ларина В.Н., Барт Б.Я. // Новости медицины и фармации. Кардиология и ревматология №546, 2015, с 25-28.
 33. Цветкова О.А. Безопасность и эффективность антагониста кальция амлодипина в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // РМЖ. — 2010. — №22. — С. 1348.
 34. Чистик Т.А. Легочная гипертензия: современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. — 2016. — 9 (583). — С. 6-8.
 35. Эффективность торасемида с позиций доказательной медицины [Электронный ресурс] // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2011. — № 385 (тематический номер). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21868>
 36. Яковлева Л.Н., Почепцова Е.Г. Легочная артериальная гипертензия // Ліки України. Превентивна медицина. Психоневрологія №3-4 (179-180) / 2014.- с 22-32.
 37. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990; 259: H1921-H1927.
 38. Archer S. L., Michelakis E. D. Інгібітори фосфодіестерази 5 типу при легеневій артеріальній гіпертензії // *N Engl J Med* 2009; 361 (19): 1864-1871.
 39. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7583-7.
 40. Bocchi EA, Moraes AV, Esteves-Filho A et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 205-10.
 41. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohormonal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
 42. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T et al. Sildenafil Inhibits?-Adrenergic-Stimulated Cardiac Contractility in Humans *Circulation* 2005; 112: 2642-9.
 43. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil Preconditions Adult Cardiac Myocytes against Necrosis and Apoptosis. Essential Role of Nitric Oxide Signaling. *J Biol Chem* 2005; 280 (13): 12944-55.
 44. Fisher PW, Salloum F, Das A et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.
 45. Fishman AP. Pulmonary hypertension — beyond vasodilator therapy *The New Eng J Med* 1998; 338 (5).
 46. Freitas D, Athanazio R, Almeida D, Dantas N, Reis F. Sildenafil improves quality of life in men with heart failure and erectile dys-

- function. *Int J Impot Res* 2006; 18: 210-2.
47. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57.
 48. Givertz MM; Colucci WS; LeJemtel TH; Gottlieb SS; Hare JM; Slawsky MT; Leier CV; Loh E; Nicklas JM; Lewis BE Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jun 27; 101 (25): 2922-7.
 49. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 32: 955-63.
 50. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001; 535: 507-18.
 51. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of Sildenafil on Cardiac Performance in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1436-40.
 52. Jakob G, Mair J, Pichler M, Puschendorf B. Ergometric testing and sensitivity of cyclic guanosine 3,5-monophosphate (cGMP) in diagnosing asymptomatic left ventricular dysfunction. *B Heart J* 1995; 73 (2): 145-50.
 53. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 32M-36M.
 54. Katz SD, Balidemaj K, Homma S et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845- 51.
 55. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 244-249.
 56. Mazzetti L, Ruocco C, Giovannelli L et al. Guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate-dependent pathway alterations in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134: 596-602.
 57. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // Кардиология и ревматология №546, 2015, с. 35-58.
 58. Nichols JR, Gonzalez NC. Increase in myocardial cell cGMP concentration in pressure-induced myocardial hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14: 181-3.
 59. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al., for the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107-1114.
 60. Patel MD, Katz SD. Phosphodiesterase 5 inhibition in chronic heart failure and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 47M-51M.
 61. Pitt B., Byington R.T., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510.
 62. Ram C.V.S., Deedwania P.C. Angiotensin receptor blockers and cardiovascular protection: are we ONTARGET? // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 102. — 1282-1283.
 63. Robinson SD, Ludlam CA, Boon NA, Newby DE. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Heart* 2006; 92 (2): 170-6.
 64. Rybalkin SD, Rybalkina IG, Shimizu-Albergine M, Tang XB, Beavo JA PDE5 is converted to an activated state upon cGMP binding to the GAF A domain. *EMBO (Eur Mol Biol Organ) J* 2003; 22: 469-78.
 65. Sadoff JD, Scholz PM, Tse J, Weiss HR. Increased Guanylate Cyclase Activity Is Associated with an Increase in Cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate in Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 838-45.
 66. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 2005; 11: 214-22.
 67. Tessier DJ, Komalavilas P, McLemore E, Thresher J, Brophy CM. Sildenafil-induced vasorelaxation is associated with increases in the phosphorylation of the heat shock-related protein 20 (HSP20). *J Surg Res* 2004; 118 (1): 21-5.
 68. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996; 27: 36-42.
 69. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement

of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 514-20.

70. Williamson DJ; Wallman LL; Jones R; Keogh AM; Scroope F; Penny R; Weber C; Macdonald PS Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000 Jul 25; 102 (4): 411-8.

References

1. Arutjunov AG. Kontrol' legochnoj gipertenzii u pacientov s HOBL: rol' izosorbida mononitrata v dlitel'noj terapii // *Trudnyj pacient*. — 2014. — T.12. — №6 — S. 4-6.
2. Baksheev V.I., Kolomoec N.M. Ingibitory fosfodijesterazy — budushhie perspektivy ispol'zovanija v klinicheskoj praktike (proshloe, nastojashhee i budushhee sildenafil) // *Klinicheskaja medicina* 2007; 3: 4-11, 4: 4-11
3. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. M.: GJeOTAR-Media, 2006. 532 s.
4. Belenkov Ju.N., Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Batyraliev T.A. Legochnaja gipertenzija i pravozheludochkovaja serdechnaja nedostatochnost'. — M.: N'judiamed, 2009. — S. 373.
5. Belovol A.N., Knjaz'kova I.I. Antagonisty mineralokortikoidnyh receptorov pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: fokus na spironolakton // *Zdorov'ja Ukraïni*. — 2015. — №5. — S. 45-46.
6. Belovol A.N., Knjaz'kova I.I. Antagonisty mineralokortikoidnyh receptorov pri serdechnoj nedostatochnosti: chto my o nih znaem i kak dolzhny ispol'zovat' // *Serceva nedostatnist' ta komor bidni stani*. — 2017. — №1. — S. 18-29.
7. Gorren A.K., Majer B. Universal'naja i kompleksnaja nzimologija sintazy oksida azota. *Biohimija* 1998; 63 (7): 870-80.
8. Diagnostika ta likuvannja legenevoi gipertenzii. Rekomendacii robochoï grupi z legenevih gipertenzij // *Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal, dodatok 3, 2014*
9. Diagnostika i likuvannja hronichnoï sercevoi nedostatnosti: rekomendacii Evropejs'kogo tovaristva kardiologiv, 2016 r. // *Special'nij vipusk. Dodatok №2 do zhurnalu "Serceva nedostatnist'" №2, veresen' 2016*.
10. Dokazova vnutrishnja medicina: Pidruchnik dlja studentiv vishnih med. navch. zakladiv III-IV rivniv akred./ V.I. Denisjuk, O.V. Denisjuk — Vinnicja: DP "Derzhavna kartografichna fabrika", 2011. — 928 s.: il.; vst. kol'or. [8 s.].
11. Ignatenko G.A. Pervinna legeneva arterial'na gipertenzija: Monografija — Donec'k: "Kashtan", 2009. — 536 s. (ris.20).
12. Ignatenko G.A., Sinjachenko O.V., Zvjagina T.V. Oksid azota i lechenie terapevticheskikh zabojevanij // *Oksid azota v terapevticheskoj praktike*. — Doneck: Jugo-Vostok, 2001. — 125-196 s.
13. Kozhuhov S.M., Parhomenko O.M. Serceva nedostatnist' zi zbezhenozu frakcieju vikidu livogo shlunochka // *Novosti mediciny i farmacii*. — 2016. — №576. — S. 40-43.
14. Korenova O.Ju. i dr. Kliniko-jekonomiceskaja jeffektivnost' ingibitorov angiotenzinprevrashhajushhego fermenta u pacientov s arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni'ju serdca // *Kardiologija*. — 2008. — 6. — 51-54.
15. Lukina Ju.V. Preparat amlodipina — novyj staryj znakomyj // *RMZh*. — 2011. — №5. — S. 343.
16. Lupanov V.P. Ingibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta v lechenii i prognoze zhizni bol'nyh IBS i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Fokus na ramipril [Jelektronnyj resurs] // *Arterial'naja gipertenzija*. — 2010. — № 1 (9). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13018>
17. Lupanov V.V. Primenenie nitratov pri stenokardii // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2006-2013.
18. Maslova A.P., Libis R.A. Diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka pri sochetanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i postojannoï formy fibrillacii predserdij // *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2012. T. 13, № 4. S. 205-208.
19. Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P., Alimova E.V., Kozyreva M.P. Terapija nitratami bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca v uslovijah polikliniki (posobie dlja vrachej). — M., 2001; 16.
20. Nakaz MOZ Ukraïni vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi stan-

- dartizacii medicinoi dopomogi pri arterial'noj gipertenzii"
21. Osmolovskaja Ju.F., Tereshhenko S.N., Zhiron I.V. Mesto antagonistov mineralokortikoidnyh receptorov v terapii bol'nyh s HSN // CONSILIIUM MEDICUM. – 2013. – / T. 15. – №/ 10. –/ S. 70-74.
 22. Perederij V.G., Tkach S.M. Osnovi vnutrishn'oi medicini. Tom 3: Pidruchnik dlja studentiv vishhij medicinih navchal'nih zakladiv. — Vinnicja: Nova Kniga, 2010 — 1006 s.: s il..
 23. Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Tarykina E.V., Mahmudzhayev S.A, Pavlova AV. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' u lic pozhilogo vozrasta: osobennosti medikamentoznogo lechenija // Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 2006; 05: 12-19
 24. Preparaty, vyzvajushhie razvitie ili uhdshajushhie techenie SN: nauchnoe soglasenie American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Kardiologija 2016. s. 50-61.
 25. Rekomendacii Evropejskogo obshhestva kardiologov (European Society of Cardiology, ESC) i Evropejskogo respiratornogo obshhestva (European Respiratory Society, ERS) po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii 2015 g. — Arterial'naja gipertenzija: nauchno-prakticheskij zhurnal. — Doneck: Izdatel'skij dom Zaslavskij, 2008 — 2016. № 3. — S. 100-135.
 26. Rukovodstvo po gerontologii i geriatрії: v 4 t. / pod red. Akad. RAMN, prof. V.N. Jarygina, prof. A.S. Melent'eva — M.: GJeOTAR-Media, 2010. — T. 3. Klinicheskaja geriatrija — 896 s.: il. — S. 545-554.
 27. Savust'janenko A.V. Primenenie lizinopriila pri osnovnyh klinicheskijh sindromah i zaboljevanijah [Jelektronnyj resurs] // Arterial'naja gipertenzija — 2010. — № 4 (12). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13631>
 28. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja. Klasifikacija, standarti diagnostiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja, Ju.M. Sirenka, O.S. Sichova — K.: MORION, 2016. — 192 s.
 29. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja Rekomendacii z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja — K.: MORION, 2011. — 408 s.
 30. Stabil'na ishemichna hvoroba sercja (Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah, 2016) // Arterial'na gipertenzija №2 (46) 2016. s. 113-126.
 31. Trisvetova E.L. Diagnostika i lechenie legochnoj gipertenzii // Medicinskie novosti. — 2009. — №15. — S. 13-18.
 32. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': osobennosti klinicheskijh projavlenij v pozhilom vozraste. Larina V.N., Bart B.Ja / / Novosti mediciny i farmacii. Kardiologija i revmatologija №546, 2015, s 25-28.
 33. Cvetkova O.A Bezopasnost' i jeffektivnost' antagonista kal'cija amlodipina v lechenii arterial'noj gipertenzii i ishemicheskijh bolezni serdca // RMZh. — 2010. — №22. — S. 1348.
 34. Chistik T.A Legochnaja gipertenzija: sovremennyj vzgljad na problemu // Novosti mediciny i farmacii. — 2016. — 9 (583). — S. 6-8.
 35. Jeffektivnost' torasemida s pozicij dokazatel'noj mediciny [Jelektronnyj resurs] // Novosti mediciny i farmacii. Kardiologija — 2011. — № 385 (tematicheskij nomer). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21868>
 36. Jakovleva L.N., Pochepcova E.G. Legochnaja arterial'naja gipertenzija // Liki Ukraini. Preventivna medicina. Psihonevrologija №3-4 (179-180) / 2014.- s 22-32. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259: H1921-H1927.
 37. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259: H1921-H1927.
 38. Archer S. L., Michelakis E. D. Ingibitori fosfodiesterazi 5 tipu pri legenevij arterial'noj gipertenzii // N Engl J Med 2009; 361 (19): 1864-1871.
 39. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 7583-7.
 40. Bocchi EA, Moraes AV, Esteves-Filho A et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. Clin Cardiol 2000; 23: 205-10.
 41. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohor-

- monal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
42. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T et al. Sildenafil Inhibits β -Adrenergic-Stimulated Cardiac Contractility in Humans *Circulation* 2005; 112: 2642-9.
 43. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil Preconditions Adult Cardiac Myocytes against Necrosis and Apoptosis. Essential Role of Nitric Oxide Signaling. *J Biol Chem* 2005; 280 (13): 12944-55.
 44. Fisher PW, Salloum F, Das A et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.
 45. Fishman AP. Pulmonary hypertension — beyond vasodilator therapy *The New Eng J Med* 1998; 338 (5).
 46. Freitas D, Athanazio R, Almeida D, Dantas N, Reis F. Sildenafil improves quality of life in men with heart failure and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18: 210-2.
 47. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57.
 48. Givertz MM; Colucci WS; LeJemtel TH; Gottlieb SS; Hare JM; Slawsky MT; Leier CV; Loh E; Nicklas JM; Lewis BE Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jun 27; 101 (25): 2922-7.
 49. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 32: 955-63.
 50. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001; 535: 507-18.
 51. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of Sildenafil on Cardiac Performance in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1436-40.
 52. Jakob G, Mair J, Pichler M, Puschendorf B. Ergometric testing and sensitivity of cyclic guanosine 3,5-monophosphate (cGMP) in diagnosing asymptomatic left ventricular dysfunction. *B Heart J* 1995; 73 (2): 145-50.
 53. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 32M-36M.
 54. Katz SD, Balidemaj K, Homma S et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845- 51.
 55. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 244-249.
 56. Mazzetti L, Ruocco C, Giovannelli L et al. Guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate-dependent pathway alterations in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134: 596?602.
 57. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // Кардиология и ревматология №546, 2015, с. 35-58.
 58. Nichols JR, Gonzalez NC. Increase in myocardial cell cGMP concentration in pressure-induced myocardial hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14: 181-3.
 59. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al., for the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107-1114.
 60. Patel MD, Katz SD. Phosphodiesterase 5 inhibition in chronic heart failure and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 47M-51M.
 61. Pitt B., Byington R.T., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510.
 62. Ram C.V.S., Deedwania P.C. Angiotensin receptor blockers and cardiovascular protection: are we ONTARGET? // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 102. — 1282-1283.
 63. Robinson SD, Ludlam CA, Boon NA, Newby DE. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Heart* 2006; 92 (2): 170-6.

64. Rybalkin SD, Rybalkina IG, Shimizu-Albergine M, Tang XB, Beavo JA. PDE5 is converted to an activated state upon cGMP binding to the GAF A domain. *EMBO (Eur Mol Biol Organ) J* 2003; 22: 469-78.
65. Sadoff JD, Scholz PM, Tse J, Weiss HR. Increased Guanylate Cyclase Activity Is Associated with an Increase in Cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate in Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 838-45.
66. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 2005; 11: 214-22.
67. Tessier DJ, Komalavilas P, McLemore E, Thresher J, Brophy CM. Sildenafil-induced vasorelaxation is associated with increases in the phosphorylation of the heat shock-related protein 20 (HSP20). *J Surg Res* 2004; 118 (1): 21-5.
68. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996; 27: 36-42.
69. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 514-20.
70. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, Weber C, Macdonald PS. Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000 Jul 25; 102 (4): 411-8.

Резюме

**ОБОСНОВАНИЕ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО
НАЗНАЧЕНИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ИБС В СОЧЕТАНИИ С АГ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И/ИЛИ
СТАДИИ ХСН**

(обзор литературы, примеры из практики)

Мацегора Н.А., Митасова Н.Ю.

При лечении ХСН, обусловленной ИБС в сочетании с АГ, рекомендуется

применять блокаторы Я-адренорецепторов (ББ) в комбинациях с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) всем пациентам, у которых ФВ ЛЖ < 40 %; антагонистами альдостерона при ФВ ЛЖ < 35 %; диуретиками — показаны независимо от типа СН; ивабрадином — больным с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ < 35 %, у которых ЧСС остается не меньше, чем 70 уд/мин.

Нитраты длительного действия рекомендуются в случаях, когда, невзирая на прием ББ, сохраняется стенокардия. В соответствии с приказом МЗ Украины от 24.05.2012 г. № 384 для лечения АГ к терапии ББ можно прибавить блокаторы кальциевых каналов (БКК), а именно, амлодипин или фелодипин, поскольку другие представители имеют выраженное негативное инотропное действие и противопоказаны при ХСН с систолической дисфункцией.

В последнее время, получены позитивные результаты лечения ХСН при применении селективного конкурентного ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ИФДЕ5) силденафила. Исследования показали хорошую переносимость и эффективность препарата при ЛГ разной этиологии, это стало еще одним перспективным направлением в лечении ЛГ при ХСН. Следует подчеркнуть, что при изучении биохимических, молекулярных, клинических эффектов силденафила, до сих пор не проведено сравнительного исследования эффективности назначения разных вазодилататоров и силденафила в комплексном лечении ХСН и ЛГ у больных ИБС в сочетании с АГ, не разработаны дифференцированные показания относительно применения их в зависимости от степени ЛГ и/или ХСН, не уточнены особенности сравнительного влияния на основные физиологические параметры функционирования сердечно-сосудистой системы.

Следовательно, поиск наиболее весомых диагностических критериев, разработка усовершенствованного алго-

ритма при лечении больных ИБС в сочетании с АГ, осложненных ХСН 2А или 2Б стадии, и выбор индивидуальной лечебной тактики с учетом степени ЛГ путем применения неспецифических (нитраты, амлодипин) или специфических (силденафил) вазодилататоров, остаются актуальной проблемой современной кардиологии и внутренней патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Summary

RATIONALE FOR THE DIFFERENTIATED APPOINTMENT OF VAZOACTIVE PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDENT ON THE DEGREE OF PULMONARY HYPERTENSION AND / OR THE STAGE OF CHRONIC HEART FAILURE

(review of literature, examples from medical practice)

Matsegora N.A., Mitasova N.Yu.

In the treatment of CHF caused by ischemic heart disease (IHD) in combination with hypertension, it is recommended to use α -adrenergic receptor blockers (BB) in combination with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs) for all patients with LVEF < 40 %; antagonists of aldosterone with LVEF < 35 %; diuretics — are shown irrespective of the type of heart failure; ivabradine — for patients with sinus rhythm and LVEF < 35 %, in which the heart rate remains not less than 70 beats / min.

Long-acting nitrates are recommended in cases where, despite the reception BB, angina persists. In accordance with the order of MoH № 384 of 24.05.2012 for hypertension therapy to BB can add calcium channel blockers (CCB) such as amlodipine or felodipine because the other members have

pronounced negative inotropic effects, and contraindications for people with CHF with systolic dysfunction.

Recently, positive results of treatment of CHF with the use of a selective competitive inhibitor of phosphodiesterase-5 (IFDE5) sildenafil have been obtained. Studies have shown good tolerability and efficacy of the drug for pulmonary hypertension (PH) of different etiologies, this has become another promising area in the treatment of PH in CHF.

It should be emphasized that in the study of the biochemical, molecular, clinical effects of sildenafil, comparative studies of the effectiveness of the appointment of various vasodilators and sildenafil in the complex treatment of CHF and pulmonary hypertension in patients with IHD in combination with AH were not found, it has not been developed differentiated recommendations of their use in Depending on the degree of pulmonary hypertension and / or CHF, and it has not been specified the specifics of the comparative effect on the basic physiological parameters of the functioning of the cardiovascular system.

Therefore, the search for the most significant diagnostic criteria, the development of an improved algorithm for the treatment of patients with coronary artery disease in combination with AH complicated with CHF 2A or 2B stage, and the choice of individual therapeutic tactics, taking into account the degree of pulmonary hypertension by using nonspecific (nitrates, amlodipine) or specific (sildenafil) vasodilators remain of current problem of modern cardiology and internal pathology.

Key words: *Ischemic heart disease (IHD) in combination with arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), treatment.*

Впервые поступила в редакцию 12.07.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования