

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

КВАН ВЕРА СЕРГЕЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА
У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН
А.О. ШЕВЧЕНКО

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Особенности патофизиологии трансплантированного сердца	11
1.2. Особенности патогенеза сердечной недостаточности у реципиентов сердца	12
1.3. Факторы, приводящие к прогрессированию сердечной недостаточности у реципиентов сердца	18
1.4. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон). Механизм действия	20
1.5. Клиническая эффективность применения спиронолактона	24
1.6. Заключение	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ..	29
2.2. Методы обследования пациентов	30
2.3. Оценка эффективности и безопасности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов	32
2.4. Оценка отдаленного прогноза выживаемости	33
2.5. Статистическая обработка результатов исследования	34

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА35
3.1. Клиническая характеристика реципиентов сердца, включенных в исследование.....35
3.2. Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу получающих спиронолактон40
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА.....47
4.1. Анализ динамики лабораторных показателей и концентрации такролимуса у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон, через 30 дней и через год после трансплантации48
4.2. Анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимающих спиронолактон51
4.3 Оценка влияния спиронолактона на функцию трансплантата у реципиентов сердца56
ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОГНОЗ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА60
ОБСУЖДЕНИЕ68
ВЫВОДЫ73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ80

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время наиболее частой причиной смерти населения развитых стран остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) различной этиологии. Трансплантация сердца служит эффективным методом радикального лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, который позволяет на продолжительное время улучшить показатели качества жизни пациентов, восстановить трудоспособность, добиться эффективной физической и социальной реабилитации и улучшить отдаленный прогноз [69]. Одной из нерешенных проблем является субклиническая хроническая сердечная недостаточность у реципиентов сердца, возникающая в результате фиброза миокарда, в патогенезе которого участвует ряд факторов: артериальная гипертензия (АГ), болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), острое отторжение сердечного трансплантата, денервация донорского сердца и сопутствующие заболевания. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), в частности, спиронолактон, эффективно улучшают прогноз у больных сердечной недостаточностью (СН).

Одним из основных факторов развития сердечной недостаточности реципиентов сердца является денервация донорского органа, обусловленная пересечением симпатических и парасимпатических нервных волокон при его изъятии. Отсутствие вегетативных влияний и независимость от центральных механизмов регуляции проявляется тахикардией в покое, отсроченной реакцией на физическую нагрузку, отсутствием болевого синдрома при ишемии миокарда и зависимостью сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) от преднагрузки (объема притекающей крови) [40].

Считается, что задержка жидкости в организме реципиентов сердца связана с действием иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина) и с отсутствием иннервации внутрисердечных барорецепторов, что приводит к нарушению рефлексов, подавляющих активацию ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы (РААС), которая играет центральную роль в формировании хронической сердечной недостаточности [28].

Ангиотензин–II (АТ-II) приводит к спазму почечных артериол, развитию ишемии почек, задержке натрия и воды, что сопровождается повышением преднагрузки и увеличением потребности миокарда в кислороде. Перегрузка сердца объемом приводит к снижению сократимости, фракции выброса (ФВ) и минутного объема кровообращения. АТ-II стимулирует реакции клеточной пролиферации, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию фибробластов, что ведет к развитию фиброза сердца, дилатации его полостей и истончению стенок [48, 55, 67, 117]. Альдостерон также оказывает ряд негативных эффектов: он играет важную роль в активации фибробластов и ремоделировании сердца и сосудов, чему способствует развитие периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда [116, 117]. Фиброз миокарда приводит к развитию диастолической дисфункции левого желудочка с исходом в хроническую сердечную недостаточность. Повышенное выведение калия сопровождается увеличением риска желудочковых нарушений ритма сердца [25].

В мировой практике были проведены исследования по применению антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) при сердечной недостаточности, в результате которых было доказано благоприятное действие спиронолактона на улучшение прогноза выживаемости пациентов. Однако, эффективность спиронолактона у реципиентов трансплантированного сердца практически не изучена.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон) и изучить связь приема спиронолактона с выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца.
2. Провести анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимавших спиронолактон.
3. Оценить влияние спиронолактона в дозе 12,5 – 25 мг/сутки на анатомо-функциональные параметры трансплантированного сердца и частоту развития острого отторжения трансплантата.
4. Оценить влияние антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на отдаленный прогноз реципиентов сердца.
5. Выявить прогностически значимые факторы, влияющие на риск нежелательных событий у реципиентов сердца, принимающих и не принимающих спиронолактон.

Научная новизна

Впервые на основании проспективного исследования большой группы пациентов, которым в период с январь 2013 г. по апрель 2017 г. была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦТМО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), получены результаты по изучению эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов.

Показано влияние спиронолактона на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности, вследствие его блокирующего действия на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Впервые на основании анализа эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов в невысоких дозах (12,5-25 мг/сутки), доказано, что применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса в крови и не ухудшает функцию почек у реципиентов сердца. Установлено, что при наличии сопутствующих заболеваний, применение спиронолактона не усугубляет их течение.

Впервые доказано, что применение спиронолактона в качестве антифибротического средства в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца достоверно снижает риск развития нежелательных событий и улучшает выживаемость в отдаленном периоде после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Применение спиронолактона приводит к снижению частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве обязательного компонента комбинированной терапии у реципиентов сердца.

Практическое значение имеют результаты сравнительного анализа, которые доказали, что применение спиронолактона является безопасным и эффективным у реципиентов сердца.

Результаты исследования позволяют улучшить отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение препаратов антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) у реципиентов сердца в комбинации с иммуносупрессивной терапией не вызывает побочных эффектов, изменений лабораторных параметров и не оказывает влияния на уровень концентрации такролимуса в крови. Спиронолактон не усугубляет течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности у реципиентов сердца.

2. Применение спиронолактона в комбинации с комплексной терапией после трансплантации сердца связано с улучшением выживаемости без нежелательных событий и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к снижению риска развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (358 пациента, обследованных до и после трансплантации сердца), использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов исследования и анализа. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента» (2012-2014 гг.), «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015-2017 гг.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Конгрессе Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, Франция, 31 августа – 4 сентября 2019 г.), 19-ом Конгрессе Европейского трансплантационного общества (Дания, Копенгаген, 15 – 18 сентября), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург 24 – 26 сентября 2019 г.), Четвертом Российской национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 7 – 9 октября 2019 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 1-м кардиологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимала участие в определении концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла отбор реципиентов, ведение и обследование пациентов до- и после- трансплантации. Автор самостоятельно сформировала базу данных, провела статистическую обработку данных, анализ и интерпретацию результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе, 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 6 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 120 источников, из них 29 отечественных и 91 зарубежных. Работа изложена на 96 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время единственным эффективным и радикальным методом лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, резистентной к применению максимально переносимых доз медикаментозных препаратов, при неэффективности или невозможности выполнения хирургической коррекции, является трансплантация сердца. За последние 50 лет отмечены значительные успехи в данной области. Улучшение долгосрочных результатов ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) достигнуто благодаря совершенствованию хирургических методов лечения, консервации донорских органов, иммуносупрессивной терапии, логистики донорства и тщательному мониторингу реципиентов сердца [17, 69]. Учитывая положительные тенденции, в настоящее время на первый план выходит улучшение качества и продолжительности жизни реципиентов сердца [7, 26, 27].

1.1 Особенности патофизиологии трансплантированного сердца

Большая роль, определяющая развитие патофизиологических особенностей донорского органа, отводится ишемически-реперфузионному повреждению сердца и его денервации [68]. При изъятии донорского сердца происходит пересечение симпатических и парасимпатических волокон, иннервирующих орган [92]. Последнее приводит к полному прекращению вегетативных влияний на сердечный трансплантат и его независимости от центральных механизмов регуляции, что, в свою очередь, отражается на деятельности сердца: у пациентов отмечается тахикардия в покое, отсутствие боли при ишемии миокарда, зависимость сократительной способности левого желудочка от преднагрузки (объема притекающей крови) и отсроченная реакция на физическую нагрузку [56, 106].

В связи с отсутствием парасимпатической иннервации частота сердечных сокращений (ЧСС) трансплантированного сердца в значительной степени

определяется реакцией на циркулирующие катехоламины. Наблюдается стойкое повышение ЧСС в покое: среднее значение варьирует от 85 до 100 ударов в минуту [92]. Изменение частоты сердечных сокращений коррелирует с изменением уровня циркулирующего адреналина в плазме крови. Согласно закону Франка-Старлинга, к усилению сокращений сердца и повышению фракции выброса при физических нагрузках приводит растяжение сердечной мышцы, увеличение конечно-диастолического давления (КДД), конечно-диастолического объема (КДО) и ударного объема (УО) левого желудочка [1]. Увеличение сердечного выброса преимущественно происходит вследствие увеличения ударного объема, однако, из-за задержки высвобождения катехоламинов, восстановление ЧСС после прекращения нагрузки протекает медленнее. [47]. Данные компенсаторные механизмы не обеспечивают полноценного усиления сердечного выброса и ФВ аллогraftа остается на 20-25% ниже, чем у иннервированного сердца.

1.2 Особенности патогенеза сердечной недостаточности у реципиентов сердца

У реципиентов сердца часто наблюдается субклиническая хроническая сердечная недостаточность, возникающая вследствие фиброза миокарда трансплантата. Влияние одного или нескольких сопутствующих факторов (артериальной гипертензии, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, отторжения сердечного трансплантата, денервации сердца), а также наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и других сопутствующих заболеваний способствует формированию фиброза миокарда [30].

Большую роль в развитии сердечной недостаточности у реципиентов сердца играет денервация донорского органа. В связи с отсутствием вегетативной регуляции синоатриального и атриовентрикулярного узлов у пациентов с трансплантированным сердцем толерантность к физической нагрузке ниже, чем у здоровых лиц. Eduardo Barge-Caballero et al. (2015 г.) описали негативное влияние повышенных значений ЧСС на прогрессирование сердечной недостаточности и

повышение риска внезапной сердечной смерти. Постоянная тахикардия может играть роль в развитии сократительной дисфункции трансплантата, опосредованной истощением энергетических запасов в миокарде. Кроме того, высокая ЧСС может быть отражением повышенной концентрации циркулирующих в крови катехоламинов, которые увеличивают риск развития артериальной гипертензии, ишемии миокарда, неблагоприятного ремоделирования желудочков и нарушений ритма сердца [92]. Вследствие отсутствия иннервации внутрисердечных барорецепторов нарушаются рефлекс, подавляющие активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [28].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система имеет важное значение в развитии хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца. Выработка ангиотензина-II способствует возникновению ишемического повреждения почек из-за спазма почечных артериол; задержке натрия и воды; появлению отека синдрома; спазму коронарных сосудов, а также обуславливает повышение преднагрузки и потребности миокарда в кислороде. Увеличение объема циркулирующей жидкости приводит к снижению сократительной способности миокарда и снижению фракции выброса (ФВ), а также минутного объема кровообращения. Кроме того, ангиотензин-II оказывает прямое токсическое действие на кардиомиоциты, вызывает нарушение их функции и некроз. Также АТ-II стимулирует реакции клеточного роста, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию фибробластов, что ведет к развитию фиброза сердца, дилатации его полостей и истончению стенок [23, 73, 84, 120]

Секреция альдостерона приводит к активации фибробластов, развитию периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда, что способствует ремоделированию сердца и сосудов. Фиброз миокарда сопровождается развитием диастолической дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности [84, 13]. Повышенная экскреция калия приводит к увеличению риска развития желудочковых нарушений ритма [99, 117].

Изменение синтеза коллагенов I и III типов, представляющих из себя белки внеклеточного матрикса, также приводит к ремоделированию миокарда. В норме синтез коллагенов происходит из проколлагеновых предшественников, в состав которых входит С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-терминальный пропептид проколлагена III типа (P1INP). Взаимодействие коллагенов I и III типов обуславливает структурную целостность кардиомиоцитов. При ремоделировании миокарда, вследствие изменения синтеза коллагенов, нарушается связь между кардиомиоцитами и порядок перекрестных связей коллагена, повреждается структура миокарда и изменяется его функция [8].

К молекулярным индикаторам обмена коллагена относятся маркеры синтеза (PICP, P1INP) и деградации коллагена (С-терминальный телопептид коллагена I типа), маркеры активности фибробластов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$) и маркеры угнетения деградации коллагена (тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ). Определение уровня этих индикаторов является одним из подходов к оценке объема фракции фибротически измененного миокарда [9]. В ряде исследований смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и частота госпитализаций в связи с нарастанием явлений сердечной недостаточности в значительной степени коррелировала с высоким уровнем P1INP. Значения уровня P1INP в основной группе составили $3,3 \pm 1,5$ мкг/л, в контрольной группе – $2,3 \pm 1,3$ мкг/л [11].

На повышение уровня P1INP оказывают влияние абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного и липидного обмена, стеатоз печени. F. Zannad et al. (2010) и M. Cicoira et al. (2004) в своих исследованиях доказали, что повышенный уровень P1INP при хронической сердечной недостаточности ассоциирован с более тяжелым течением ХСН [72, 78]. Статистический анализ показал наличие взаимосвязи между данными эхокардиографии (ЭХО-КГ; размеры полостей и стенок сердца, толщина эпикардального жира (ЭЖ), масса миокарда, отношение E/A, отношение E/e') и уровнем P1INP. Процесс фиброзирование миокарда у пациентов с

метаболическим синдромом протекает более активно и сопровождается увеличением камер сердца, толщины ЭЖ, массы миокарда [10]. Кроме того, PIIINP служит ранним маркером диастолической дисфункции вне зависимости от наличия МС.

Еще одним маркером повреждения миокарда служит N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В начале XX века было обнаружено, что дилатация предсердий приводит к развитию натрийуреза, что позволило сделать предположение о наличии эндокринной функции сердца. В экспериментах на крысах в 1981 году было показано, что введение экстрактов предсердных кардиомиоцитов приводит к развитию натрийуреза и усилению диуреза. Позднее было установлено, что активную роль в данном процессе играет предсердный натрийуретический пептид (ANP) [32, 98]. ANP рассматривался как гормональный фактор, оказывающий влияние на водно-электролитный баланс и артериальное давление. В эксперименте на свиньях в 1988 году из их головного мозга был выделен натрийуретический пептид, схожий с ANP, который получил название мозговой натрийуретический пептид (BNP). Исследования показали, что ANP и BNP имеют общие периферические рецепторы в тканях. В дальнейшем, был открыт третий натрийуретический пептид, который продуцируется как в эндотелии сосудов, так и в головном мозге, и имеет название натрийуретический пептид типа С (CNP) [34, 118].

Мозговой натрийуретический пептид представляет собой гормон, вырабатываемый в ответ на повышение растяжимости миокарда и давления в полостях сердца. NT-proBNP является неактивным N-концевым фрагментом, выделяемым при расщеплении proBNP. Уровни BNP и NT-proBNP повышаются при дисфункции левого желудочка, что коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. Изменения уровней натрийуретического пептида через 4 или 12 месяцев коррелируют со смертностью и ремоделированием миокарда левого желудочка [46].

Повышение уровня NT-proBNP можно выявить уже на начальных стадиях развития диастолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности.

Концентрация NT-proBNP коррелирует со степенью декомпенсации сердечной недостаточности, что дает возможность оценить стадию и прогноз ХСН, а также позволяет проводить длительный мониторинг заболевания [31].

Клиническая значимость NT-proBNP заключается в возможности диагностики нарушения сердечной деятельности. С помощью определения концентрации NT-proBNP в динамике можно оценить прогноз и изменение выраженности сердечной недостаточности на фоне проводимой терапии [79]. Исследование GUSTO IV (Global Use of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries), проведенное на 6800 пациентах с острым коронарным синдромом (ОКС), доказало, что повышенный уровень NT-proBNP является предиктором летальности в течение 1 года [86].

Повышенные уровни NT-proBNP у пациентов с трансплантированным сердцем являются маркером неудовлетворительной гемодинамической функции и сопровождаются ухудшением эхокардиографических параметров (снижение фракции выброса, увеличение давления заклинивания легочной артерии) [49].

У реципиентов сердца часто встречается сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНСФВ) – симптомокомплекс, характеризующийся проявлениями сердечной недостаточности при нормальной фракции выброса левого желудочка [87]. Минералкортикоидные гормоны приводят к развитию фиброза миокарда и гипертрофии левого желудочка, что сопровождается повышением ригидности миокарда и диастолической дисфункцией [39, 103]. Альдостерон опосредует развитие ремоделирования сердца и сосудов. Он связывается с минералкортикоидными рецепторами (МКР), активирует фибробласты сердца, что, в свою очередь, приводит к повышению синтеза и отложения коллагена. В результате каскада событий развивается фиброз миокарда и повышается жесткость (ригидность) левого желудочка. Воспаление и оксидативный стресс также вносят вклад в альдостерон-опосредованное ремоделирование. Альдостерон также активирует экспрессию нескольких профибротических молекул (трансформирующего фактора роста-1 (ТФР-1), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), эндотелина-1) [82].

У части пациентов в покое гемодинамика остается нормальной, однако при нагрузках повышается давление наполнения ЛЖ, что приводит к уменьшению времени раннего диастолического наполнения и возникновению симптомов сердечной недостаточности [64]. Повышение давления в предсердиях в свою очередь сопровождается ремоделированием предсердий, фиброзированием и развитием фибрилляции предсердий, которая часто встречается у пациентов с СНСФВ и связана с неблагоприятным прогнозом. Лечение, направленное на снижение давления в предсердиях и предотвращение их ремоделирования и фиброза, также может привести к снижению риска развития фибрилляции предсердий. Для этих пациентов характерно наличие левожелудочковой недостаточности и снижение функции предсердий, что вносит значительный вклад в развитие симптоматики при физических нагрузках [85].

Для исследования диастолической функции были разработаны, а в 2016 году обновлены клинические рекомендации EACVI и ASE [96]. Оценка диастолической функции проводится по четырем критериям: 1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (МЖП) (<7 см/сек) и боковой стенки (<10 см/сек) (e); 2) соотношение раннего диастолического трансмитрального потока (E) с усредненной ранней диастолической скоростью движения фиброзного кольца (e); (>14); 3) Индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) >34 мл/м²; 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации ($>2,8$ м/с) [51, 95]. Наличие менее двух критериев соответствует нормальной диастолической функции. На диастолическую дисфункцию указывает соответствие параметров более чем двум критериям. Диастолическая дисфункция I типа (нарушение релаксации) диагностируется при невысоком давлении в левом предсердии (ЛП), при соотношении пиков трансмитрального кровотока $E/A \leq 0,8$ и амплитуде пика $E \leq 50$ см/сек. Диастолическая дисфункция II типа (псевдонормальный тип) диагностируется при повышенном давлении в ЛП и наличии 2 и более положительных критериев. Диастолическая дисфункция III типа (рестриктивный тип) диагностируется при повышенном давлении в ЛП, когда значение $E/A \geq 2$ [15].

1.3 Факторы, приводящие к прогрессированию сердечной недостаточности у реципиентов сердца

Основными факторами, ведущими к прогрессированию хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, отторжение сердечного трансплантата.

Всем реципиентам после трансплантации сердца требуется постоянный прием иммуносупрессивной терапии, включающей, в том числе, препараты ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты и глюкокортикостероиды. Прием иммуносупрессивных препаратов повышает риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, инфекционных осложнений и злокачественных новообразований, что оказывает негативное влияние на прогноз и качество жизни пациентов [16, 22]. Для профилактики развития побочных эффектов необходим тщательный мониторинг и адекватный подбор иммуносупрессивной терапии [7].

Артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляция предсердий (ФП), мультифокальный атеросклероз и др. По данным зарубежных исследований частота развития артериальной гипертензии у реципиентов сердца составляет от 50% до 95% в течение 5 лет после трансплантации [77, 80]. Подбор адекватной антигипертензивной терапии позволяет существенно снизить риски прогрессирования ХСН.

Сахарный диабет, как предрасполагающий, так и ятрогенный (развивающийся на фоне приема иммуносупрессивных препаратов) также является фактором риска прогрессирования сердечной недостаточности у реципиентов сердца. Он сопровождается развитием липотоксичности, липоапоптоза, свободного перекисного окисления липидов, оксидативным стрессом, нарушением биодоступности NO, митохондриальной дисфункцией, фиброзом миокарда [33, 83, 89, 112, 115]. Доказано, что сахарный диабет ускоряет

развитие атеросклероза коронарных артерий и приводит к возникновению диабетической кардиомиопатии на фоне фиброза миокарда [12], который сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка. Сахарный диабет — основной фактор риска развития диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. Он является независимым прогностическим фактором госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых причин как у пациентов со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса [70]. Успешное лечение сахарного диабета и тщательный контроль гликемии позволяют уменьшить риск развития ХСН [30, 44, 61, 108].

У реципиентов сердца, на фоне приема различных схем иммуносупрессивной терапии, часто отмечается развитие метаболического синдрома [12, 35]. Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, наличием артериальной гипертензии, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, приводящей к нарушению углеводного и липидного обмена. Наличие метаболического синдрома сопровождается развитием и прогрессированием сердечной недостаточности [21].

Вышеперечисленные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, прием иммуносупрессивных препаратов) потенцируют друг друга, что приводит к более быстрому развитию и прогрессированию сердечной недостаточности у реципиентов сердца.

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца – частая причина смерти в отдаленном периоде после трансплантации сердца [42, 45, 111]. Особенностью развития васкулопатии трансплантата является бессимптомное течение, обусловленное отсутствием вегетативной иннервации. В связи с маловыраженными или отсутствующими симптомами заболевания, нередко первым клиническим проявлением БКАПСа становится прогрессирующая сердечная недостаточность или внезапная сердечная смерть. Развитие патологического процесса связано с многочисленными иммунологическими и неиммунологическими факторами. Васкулопатия не развивается в сосудах

реципиента, а возникает только в донорском органе [2, 3, 5, 43, 101]. Основным методом диагностики поражения коронарных артерий трансплантата является выполнение коронароангиографии [93, 19].

Острое отторжение сердечного трансплантата характеризуется рядом патологических изменений, включающих отложение антигенов в микрососудистом русле, отек миоцитов, интерстициальные кровоизлияния, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброз миокарда. На этом фоне вследствие ригидности стенок желудочка развивается диастолическая дисфункция миокарда. Прогрессирование патологического процесса приводит к развитию систолической дисфункции со снижением фракции выброса левого желудочка. Важное значение имеет выявление отторжения сердечного трансплантата на ранних сроках для проведения своевременного лечения [50, 117].

Ассимптомное антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца, в ряде случаев, является независимым фактором риска развития васкулопатии пересаженного сердца [5].

Ранняя диагностика и коррекция факторов риска позволяет значительно снизить прогрессирование ХСН.

1.4 Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон).

Механизм действия

Впервые альдостерон был открыт в начале 1950-х годов. С того времени началось активное изучение физиологических и патофизиологических свойств альдостерона и изучение возможности нейрогормональной блокады. Действие альдостерона заключается в регулировании экспрессии генов путем связывания с рецепторами минералкортикоидов. Под воздействием ангиотензина II осуществляется синтез и выработка альдостерона главным образом в коре надпочечников. Минералкортикоидные рецепторы расположены в сердце, сосудах, почках, головном мозге, жировой ткани. При активации указанные

рецепторы вызывают задержку жидкости в организме, повышение артериального давления, усиление отечного синдрома. Brilla et al. (1993 г.) впервые продемонстрировали внеэпителиальные эффекты минералкортикоидных рецепторов. Было отмечено, что постоянно повышенный уровень альдостерона у крыс способствуют образованию фиброза, накоплению коллагена и ремоделированию желудочков сердца [41]. В 1959 году Cella и Kagawa разработали препарат спиронолактон, комбинируя элементы прогестерона для его антиминералкортикоидного эффекта и элементы дигитоксина для его кардиотонического эффекта. Спинонолактон является структурным аналогом альдостерона с добавлением лактонного кольца к стероидной полициклической основе. Механизм действия данного препарата связан с блокадой системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Спинонолактон блокирует рецепторы к альдостерону, оказывая, тем самым, диуретическое и натрийуретическое действие [84].

Гиперальдостеронемия оказывает негативное влияние на прогноз выживаемости за счет прогрессирования ХСН и увеличения риска внезапной сердечной (аритмической) смерти [6, 100]. Известно, что альдостерон усиливает свободно-радикальное окисление, что приводит к развитию воспаления, апоптоза, фиброза и, в конечном счете, ремоделированию миокарда. При постоянной гиперактивации эндотелиальных рецепторов альдостерона происходит стойкий спазм сосудов резистивного типа, гипертрофия гладкомышечного слоя и разрастание эндотелия. В совокупности эти факторы нарушают микроциркуляцию во внутренних органах. Применение спиронолактона оказывает кардио- и вазопротективное действие [6, 60, 100, 119].

В 1980-1990-е годы в качестве гипотензивного препарата, обладающего выраженным нейрогуморальным эффектом и снижающим синтез альдостерона, в клиническую практику были введены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, что поставило под сомнение целесообразность применения спиронолактона. По результатам проведенного исследования CONSENSUS [107] применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов в комбинации с

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (И-АПФ) сопровождалось ухудшением функции почек, что приводило к развитию гиперкалиемии. Риск развития острой почечной недостаточности увеличился в три раза. Тем самым ингибиторы АПФ вытеснили спиронолактон из клинической практики.

Дальнейшие исследования показали, что ингибиторы АПФ не могут полностью блокировать пути образования ангиотензина II. Этот эффект получил название "феномен выскользывания блокады". При длительном применении ингибиторов АПФ у больных с сердечной недостаточностью развиваются иные пути синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензином II. Доказано, что некоторое количество альдостерона вырабатывается эндотелиальными клетками и гладкими мышцами сосудов в сердце и кровеносных сосудах, однако, ингибиторы АПФ подавляют только альдостерон, вырабатываемый надпочечниками [57, 13]. В связи с выявленными недостатками применения ингибиторов АПФ, в клинической практике было признано целесообразным комбинирование ингибиторов АПФ с малыми дозами спиронолактона (25–50 мг/сут) для более полной блокады системы РААС при лечении ХСН [18, 45].

В настоящее время хорошо изучена роль применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных ХСН. Частота использования антагонистов минералкортикоидных рецепторов составляет 19,3%. Риск общей смертности в течение года, при отсутствии добавления к терапии антагонистов минералкортикоидных рецепторов, увеличивается в 4,5 раза ($p < 0,0001$) [29].

Одним из главных свойств антагонистов минералкортикоидных рецепторов является антифибротическое действие, приводящее к уменьшению ремоделирования сердца и снижению уровня мозгового натрийуретического пептида. Вследствие предотвращения фиброза миокарда проявляются антиаритмические свойства спиронолактона, что в свою очередь, снижает риск внезапной смерти у больных ХСН.

Ряд исследований показали способность антагонистов минералкортикоидных рецепторов к уменьшению фиброзированию миокарда как при сниженной, так и при сохранной фракции выброса левого желудочка. По

результатам первого крупного многоцентрового исследования Aldo-DHF выявлено, что применение спиронолактона приводит к обратному структурному ремоделированию сердца у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. Также, исследование продемонстрировало улучшение диастолической функции ЛЖ, снижение уровня NT-proBNP и снижение уровня коллагеновых маркеров, таких как PIIINP [59, 62, 74]. Использование антагонистов минералкортикоидных рецепторов приводит к значительным структурным и функциональным изменениям в сердце, что может свидетельствовать о снижении давления наполнения ЛЖ и обратном ремоделировании миокарда [57, 76].

Спиронолактон уменьшает уровень альбуминурии у пациентов с диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью [102]. Нефрогенный механизм антагонистов минералкортикоидных рецепторов – уменьшение внутриклубочкового давления. При метаанализе рандомизированных контролируемых исследований установлено, что назначение спиронолактона сопровождалось значительным уменьшением протеинурии без изменения функции почек [36]. В исследовании EPHESUS применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов у 20 пациентов с диабетической нефропатией сопровождалось уменьшением протеинурии на 32% [84].

Несмотря на благоприятное влияние спиронолактона при сердечной недостаточности, препарат имеет ряд побочных эффектов.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа он может ухудшать функцию эндотелия и вариабельность ритма сердца, а также повышать уровень гликированного гемоглобина и ангиотензина 2 [104].

Калийсберегающее действие спиронолактона может приводить к гиперкалиемии и развитию жизнеугрожающих нарушений ритма. Гиперкалиемия развивается у 2.0-11.8% пациентов в разных исследованиях, поэтому назначение антагонистов минералкортикоидных рецепторов должно сопровождаться тщательным контролем уровня калия в сыворотке крови. Изменение уровня креатинина в крови встречались редко. По результатам систематического анализа

ухудшение функции почек наблюдалось у 8.9% пациентов в группе спиронолактона, по сравнению с 1.6% пациентов в контрольной группе. Альдостерон приводил к ухудшению функции почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [65].

Блокада минералкортикоидных рецепторов может сопровождаться нарушением электролитного баланса – снижением уровня натрия и повышением уровня калия, что может привести к метаболическому ацидозу [84].

Учитывая структурную формулу спиронолактона, его применение может вызвать антиандрогенный эффект. Прием низких доз спиронолактона (до 50 мг/день) сопровождался проявлением гинекомастии в 10% случаев [84].

Спиронолактон, ассоциирован с ухудшением функции почек в краткосрочном периоде, но обладает нефропротективными свойствами в долгосрочной перспективе [90].

1.5 Клиническая эффективность применения спиронолактона

Минералкортикоидные гормоны приводят к развитию фиброза миокарда и гипертрофии левого желудочка, что, в свою очередь, сопровождается повышением ригидности миокарда и развитием диастолической дисфункции [39, 103]. Данные метаанализа об использовании антагонистов минералкортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса показали значительное снижение степени ремоделирования левого желудочка, а также улучшение систолической и диастолической функции [20, 71].

В 1995-1999 годах было проведено исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV классов по NYHA (New York Heart Association), в котором было показано, что назначение спиронолактона уже через 2–3 месяца уменьшает риск смерти от всех причин на 30% (386 летальных исходов в группе плацебо (46%) и 284 – в группе спиронолактона (35%)); риск смерти от сердечно-

сосудистых осложнений; частоту госпитализаций вследствие декомпенсации хронической сердечной недостаточности; а также комбинированную конечную точку смертности от сердечных причин у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне систолической дисфункции левого желудочка, получающих стандартную терапию, включающую ингибиторы АПФ. Исследователи заключили, что подобный положительный эффект был, вероятнее всего, связан со способностью спиронолактона снижать развитие фиброза миокарда и сосудистой стенки. Кроме того, блокирование рецепторов к альдостерону позволяет остановить прогрессирование ХСН путем усиления экскреции натрия и повышения чувствительности миокарда к норадреналину [57, 62]. Также, спиронолактон блокирует образование коллагена III-типа, активируемое альдостероном [41, 81]. Снижение фиброзирования миокарда сопровождается, в свою очередь, снижением частоты внезапной сердечной смерти, так как фиброз миокарда предрасполагает к развитию возвратных желудочковых аритмий. Было выявлено, что спиронолактон уменьшает симптомы сердечной недостаточности, что позволяет улучшить функциональный класс по NYHA [4, 63].

Уменьшение риска смерти при использовании спиронолактона обусловлено значительным снижением как прогрессирования сердечной недостаточности, так и случаев внезапной сердечной смерти. В группе пациентов, принимающих спиронолактон (в средней дозе - 26 мг/сут), не было выявлено значительного диуретического эффекта препарата и его влияния на уровень натрия в крови. Повышение концентрации калия в сыворотке крови не было клинически значимым [59].

Использование спиронолактона в сочетании с ингибиторами АПФ приводило к усилению кардиопротективного эффекта. Это указывает на то, что назначения одних только ингибиторов АПФ недостаточно для эффективного ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Спиронолактон в дозе 12,5–25 мг/сут оказывал фармакологически значимое блокирование рецепторов альдостерона и снижал концентрацию предсердного натрийуретического пептида. Риск внезапной сердечной смерти и смерти вследствие декомпенсации ХСН в группе пациентов, принимавших спиронолактон в этой дозе, снизился на 27% [37, 84, 109].

В исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) были включены пациенты с ФВ более 45% с отсутствующей артериальной гипертензией. Исследуемая группа получала спиронолактон в начальной дозе 15 мг/сут, с дальнейшим ее повышением до 30–45 мг/сут в зависимости от переносимости, группа сравнения получала плацебо. В исследование было включено 3445 больных. Частота развития неблагоприятных исходов (частота острой остановки эффективного кровообращения) в группе пациентов, принимающих спиронолактон и группе плацебо, оказались примерно одинаковыми (20.4% и 18.6% соответственно). Однако, в группе пациентов, принимающих спиронолактон, статистически значимо снижалась частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [102, 94]. Кроме того, отмечалось улучшение клинического состояния у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP. Показатели общей смертности и госпитализаций по другим причинам не различались между группами. Возможно, отрицательные результаты исследования TOPCAT были обусловлены очень большой вариабельностью результатов, полученных в исследовательских центрах в разных странах [75, 91, 97].

Метаанализ, включающий 11 исследований и 942 участника с медианой наблюдения $9,1 \pm 3,0$ месяца, показал, что назначение антагонистов минералкортикоидных рецепторов у пациентов с сохранной фракцией выброса и диастолической дисфункцией улучшает диастолическую функцию левого желудочка и снижает степень фиброза миокарда.

Во всех включенных исследованиях показано, что использование антагонистов минералкортикоидных рецепторов сопровождается значительным снижением конечного диастолического давления в левом желудочке (E/e') по

сравнению с группой контроля (BPC [95% ДИ]: $-1,68 [-2,03 \text{ to } -1,33]$; $p < 0.00001$), что указывает на улучшение диастолической функции как у пациентов с СНСФВ, так и у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией. Подобный эффект наблюдался и в группе пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. Отсутствовали значимые изменения соотношения скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения (E/A) в группе пациентов, принимающих спиронолактон, по сравнению с группой сравнения. Кроме того, в группе спиронолактона не отмечалось значимого изменения конечного диастолического диаметра левого желудочка (BPC [95% ДИ]: $-0,51 \text{ мм } [-1,3 \text{ to } 0,28]$; $p = 0,21$), а также массы миокарда, однако, отмечалось значительное снижение уровня N-терминального пропептида и проколлагена III. Также в группе спиронолактона у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией миокарда отмечалось снижение систолического и диастолического артериального давления. Такой эффект имеет важное значение, учитывая тенденцию к артериальной гипертензии у реципиентов сердца и развитие на ее фоне диастолической дисфункции. Метаанализ, выполненный A.Pandey et al., не выявил улучшения результатов теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с контрольной группой во всех группах пациентов. Важными результатами следует считать, что терапия спиронолактоном сопровождается улучшением диастолической функции, снижением артериального давления и уменьшением экспрессии маркеров фиброза миокарда (таких как N-терминальный пропептид проколлагена III) без изменения индексированной массы левого желудочка и его конечного диастолического объема [58].

Спиронолактон утвердил свое значение и эффективность в клинической практике при лечении хронической сердечной недостаточности, вне зависимости от внедрения новых препаратов, обладающих похожими свойствами [24, 105, 112].

1.6 Заключение

Наличие сердечной недостаточности, как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка у реципиентов сердца после трансплантации обусловлено совокупностью различных факторов (особенности физиологии донорского органа, наличие сопутствующих заболеваний, прием иммуносупрессивных препаратов). Для улучшения отдаленного прогноза и профилактики развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, таких как артериальная гипертензия, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, отторжение сердечного трансплантата, нарушения ритма сердца, помимо применения различных схем иммуносупрессии, также необходимо назначение комплексной медикаментозной терапии, включающей лекарственные препараты с различными механизмами действия (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, диуретические препараты и др.).

Основываясь на данных опубликованных научных исследований о целесообразности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с целью определения эффективности и безопасности применения спиронолактона у реципиентов сердца было предпринято настоящее исследование, включающее следующие основные этапы.

Во-первых, у реципиентов сердца были изучены дотрансплантационные факторы риска хронической сердечной недостаточности, оценены факторы риска в раннем послеоперационном периоде.

Во-вторых, оценены эффективность и безопасность применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у реципиентов сердца, на основании мониторинга результатов лабораторных и инструментальных исследований.

В-третьих, изучено влияние применения спиронолактона на прогноз у пациентов с трансплантированным сердцем и риск развития нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование

В работу включены 358 реципиентов сердца (средний возраст $45,8 \pm 13,01$), среди которых было 56 (15,7%) лиц женского и 302 (84,3%) мужского пола. Всем реципиентам в период с января 2013 по апрель 2017 гг. была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Обследование и лечение пациентов до трансплантации сердца и после операции проводилось в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в кардиологическом отделении и кардиохирургическом отделении №3. Лечение и наблюдение в раннем периоде после трансплантации сердца осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В исследование последовательно включались реципиенты, которым в период с января 2013 по апрель 2017 была выполнена операция ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России и пережившие 14 дней после операции. Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, были включены в проспективное когортное исследование.

В исследование не включались пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1.73м² или уровень креатинина в крови ≥ 220 мкмоль/л), гиперкалиемией (калий > 5 ммоль/л) или с наличием иных противопоказаний к приему спиронолактона.

2.2 Методы обследования пациентов

Все реципиенты проходили стандартный список обследований, согласно установленному протоколу, включающий:

1. Субъективные методы исследования:

- жалобы,
- сбор анамнеза настоящего заболевания,
- сбор анамнеза жизни.

2. Объективные методы исследования:

- Физикальные: осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.
- Лабораторные: определение группы крови и резус-фактора, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, развернутая коагулограмма с агрегацией тромбоцитов, уровень концентрации такролимуса в крови (для определения концентрации такролимуса используется анализатор ARCHITECT i2000 (Abbott, США) и реагенты ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbott, США), диапазон концентрации от 0,3 до 30 нг/мл, чувствительность – 0,27 нг/мл), определение газового состава, электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния крови, гликемический профиль, исследование гормонов щитовидной железы, вирусологическое исследование (CMV, Herpes I, II, VI типов, EBV), определение онкомаркеров, анализ крови на сифилис (RW), гепатиты В и С, общий анализ мочи.
- Функциональные: электрокардиография (ЭКГ) с 12 отведениями (аппарат «Megacraft» фирмы «Siemens»), суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, спирометрия.
- Ультразвуковые: трансторакальная и транспищеводная эхокардиография, исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковая доплерография сосудов.

Ультразвуковые исследования на аппаратах «Vivid-9», «Vivid-7» производства «GE», США, «Sonos S5000», «Sonos S4500» производства фирмы «Agilent Technologies», Германия. При эхокардиографическом исследовании проводилась оценка сократительной способности миокарда, диастолической функции, измерялись объемные характеристики камер сердца, толщины стенок левого и правого желудочков, размеры магистральных сосудов, оценивалась работа клапанного аппарата.

- Рентгенологические: рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография (МССТ «Sensation-64» производства «Siemens», Германия), магнитно - резонансная томография (МР-томограф «Magnetom Sonata» 1.5 Т производства «Siemens», Германия).
- Эндоскопические: коронароангиография, ангиография, эзофагогастродуоденоскопия, выполнение эндомиокардиальной биопсии. Мультипроекционная коронароангиография проводилась ежегодно, а также, при наличии показаний на ангиографических аппаратах «Axіom Artis» производства «Siemens», Германия и «Allura Xper» производства «Phillips», Нидерланды. При выявлении гемодинамически значимого стенотического поражения коронарного русла, при наличии показаний, выполнялась ангиопластика пораженных артерий.
- Инвазивные: исследование центральной гемодинамики с использованием модульной мониторинговой системы Agilent M1167A производства Phillips, Нидерланды. Для измерения волюметрии правого желудочка использовали мониторы Explorer (Baxter Healthcare Corporation, США), Vigilance CEDV, Vigilance II (Edwards Lifesciences LLC, США).

- Исследование эндомикардиальных биоптатов: гистологическое, иммуногистохимическое. Для своевременной верификации отторжения сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде проводилась эндомикардиальная биопсия на 5-7 сутки и на 17-20 сутки после трансплантации сердца. В дальнейшем контроль эндомикардиальной биопсии проводился в плановом порядке или при наличии показаний. Для оценки степени клеточного отторжения трансплантата сердца использовались классификация ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004) и Стенфордска классификация 1990 года (ISHLT-WF, 1990). Для определения степени тяжести антителоопосредованного отторжения использовались результаты иммуногистохимического исследования, оценивалась фиксация классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d – фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда.

Все реципиенты после трансплантации сердца получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе включающую ингибиторы кальциневрина, цитостатики и глюкокортикостероиды в подобранных дозах.

2.3 Оценка эффективности и безопасности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов

Эффективность и безопасность спиронолактона оценивалась с помощью совокупности регулярных плановых клинических осмотров пациентов с оценкой состояния, полученных биохимических показателей и данных инструментальных методов исследования.

При включении в исследование, реципиенты были информированы о пользе проводимого лечения и предупреждены о возможных побочных эффектах от терапии антагонистами минералкортикоидных рецепторов. При появлении выраженных побочных эффектов, связанных с применением спиронолактона,

пациент немедленно ставил в известность исследователя и лечащего врача и получал надлежащую квалифицированную помощь в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. К побочным эффектам спиронолактона относились развитие почечной недостаточности, гинекомастии и гиперкалиемии. Для снижения рисков возникновения нежелательных явлений проводился мониторинг биохимических показателей крови и электролитного баланса.

Применение спиронолактона считалось эффективным при улучшении эхокардиографических показателей (повышение фракции выброса левого желудочка, отсутствие диастолической дисфункции миокарда), отсутствии отторжения и васкулопатии сердечного трансплантата, отсутствии отечного синдрома.

2.4 Оценка отдаленного прогноза выживаемости

Оценивалась выживаемость пациентов с трансплантированным сердцем без нежелательных событий. Проводился мониторинг состояния пациента после выписки из стационара терапевтом по месту жительства при плановом визите, лечащим врачом кардиологом ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России во время плановых амбулаторных консультаций и госпитализаций, а также, по средствам мобильной связи или сети интернет.

К нежелательным событиям относились: смерть от всех причин, онкологические процессы, развитие терминальной стадии сердечной недостаточности, требующей выполнения ретрансплантации сердца, инсульт головного мозга, дисфункция сердечного трансплантата на фоне болезни коронарных артерий пересаженного сердца или отторжения трансплантата.

2.5 Статистическая обработка результатов исследования

Материалы, полученные при проведении исследования, были сведены в электронную базу. Полученные данные обработаны на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel с использованием прикладных программ для выполнения научно-технических расчетов. Для определения нормальности выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. С помощью метода регрессионного анализа Каплана-Майра оценивалась выживаемость без нежелательных событий. Сравнение выживаемости без нежелательных событий вычисляли по логранговому критерию (log-rank). Регрессионный анализ по Коксу использовался для определения относительного риска нежелательных событий. Полученные результаты для параметрических данных отражены верхней и нижней границами 95% доверительного интервала (95% ДИ), средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD), для непараметрических данных в виде медианы отклонения и квартильного размаха. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистика: для сравнения зависимых выборок применяли парный критерий Вилкоксона, при сравнении независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни или Краскал-Уоллиса. Чтобы оценить связи количественных и качественных порядковых признаков определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При использовании всех критериев и тестов критический уровень значимости был равен 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

При выполнении работы были проанализированы данные, полученные на основании клинических обследований, лечения и дальнейшего наблюдения реципиентов, которым в период с января 2013 года по апрель 2017 года была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

3.1 Клиническая характеристика реципиентов сердца, включенных в исследование

Основными критериями для включения в лист ожидания трансплантации сердца являлось наличие терминальной сердечной недостаточности IIБ-III стадии по классификации Василенко-Стражеско, сопровождающейся резистентностью к максимально переносимой медикаментозной терапии и выраженным ограничением физической нагрузки (III-IV функциональный класс по NYHA). Также в листе ожидания находились пациенты, нуждающиеся в постоянной инфузии инотропных препаратов, либо имеющие потребность в механической поддержке кровообращения или имплантации аппарата вспомогательного кровообращения.

Согласно расчетам, выполненным с помощью Сиэтлской прогностической модели SHFM, ожидаемая выживаемость пациентов в течение года с терминальной декомпенсацией сердечной недостаточности составила менее 60%.

В период с января 2013 по апрель 2017 гг. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова было выполнено 478 операций трансплантации сердца. В исследование последовательно включались все реципиенты, соответствующие критериям отбора, которым была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца в указанный период времени. Критерии включения: выживание в течение 14 дней после ортотопической трансплантации сердца, отсутствие тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30мл/мин/1,73

м²или уровень креатинина в крови >220 мкмоль/л), гиперкалиемии (>5 ммоль/л) или иных противопоказаний к приему спиронолактона. Из общего числа пациентов, критериям включения в исследование отвечали 358 реципиентов сердца (средний возраст 45,8 ± 13,01), среди которых было 56 (15,7%) лиц женского и 302 (84,3%) мужского пола. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Пол	Параметры	Число пациентов, n	%
		Мужчины	302
	Женщины	56	15,6
Возраст, лет	от 11 до 67 (45,8±13,01)		
Диагноз	ДКМП	205	57,2
	ИКМП	129	36,0
	ГКМП	10	2,8
	РКМП	7	2,0
	Отторжение трансплантата	7	2,0
Артериальная гипертензия		109	30,4
Сахарный диабет		48	13,4
Электрокардиостимулятор		46	12,8
Почечная недостаточность		106	29,6

Примечание: ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ИКМП - ишемическая кардиомиопатия, ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП - рестриктивная кардиомиопатия

Ортотопическая трансплантация сердца выполнялась пациентам со следующими диагнозами: дилатационная кардиомиопатия (57,2%), ишемическая кардиомиопатия (36%), гипертрофическая кардиомиопатия (2,8%), рестриктивная кардиомиопатия (2%), дисфункция трансплантата сердца (2%). Соотношение диагнозов пациентов, включенных в исследование, представлено на рисунке 1.

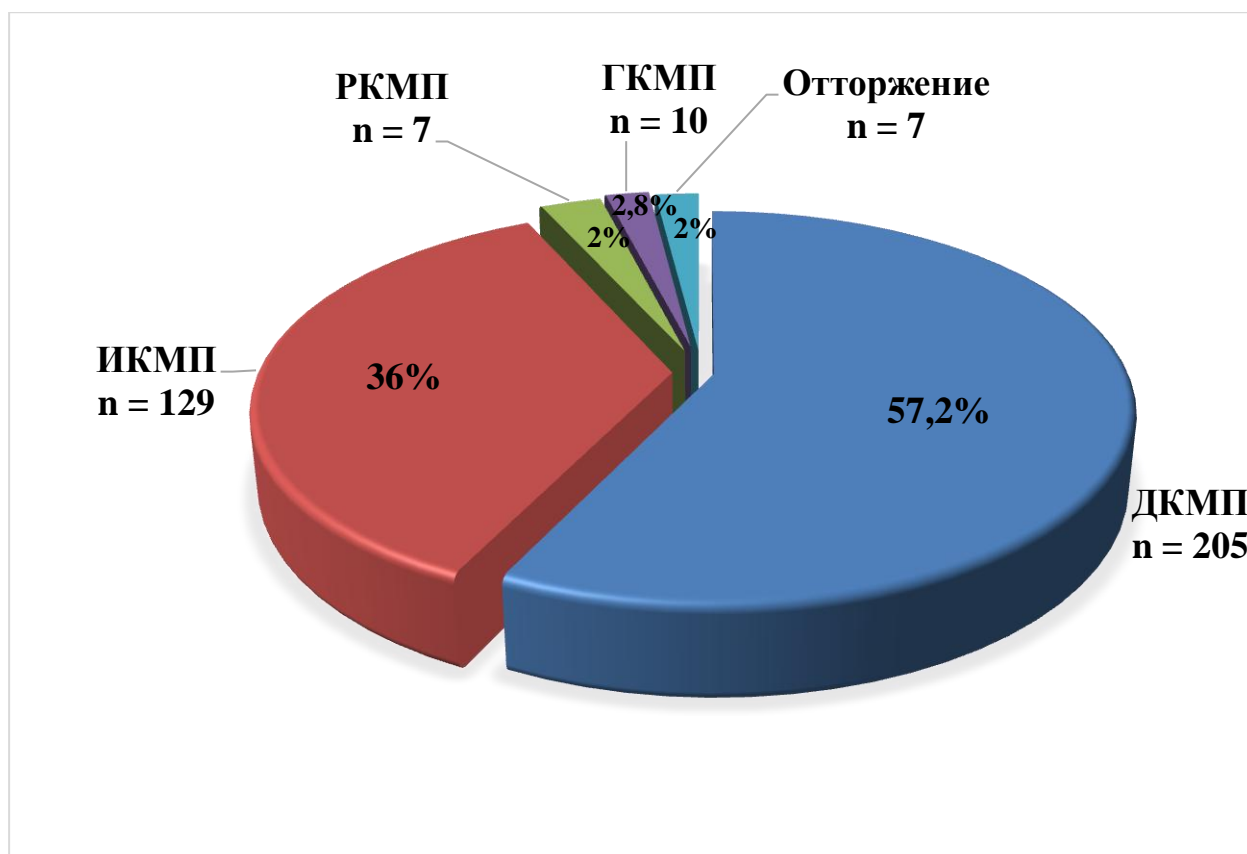


Рисунок 1. Соотношение диагнозов пациентов, включенных в исследование

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 11 до 67 лет ($45,8 \pm 13,01$).

У 109 пациентов (30,4% от общего числа) до трансплантации сердца была выявлена артериальная гипертензия, у 48 пациентов (13,4%) был диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 106 пациентов (29,6%) почечная недостаточность, 46 пациентам (12,8%) с целью профилактики риска внезапной сердечной смерти выполнена операция имплантации электрокардиостимулятора.

Критерием тяжести состояния пациентов для выбора приоритетности трансплантации сердца служила классификация UNOS (United network for organ sharing, объединенная сеть органного донорства). Статусу UNOS 1A соответствовало 103 пациента (28,8%), которым требовались имплантация механической поддержки кровообращения и наблюдение в условиях отделения

реанимации и интенсивной терапии. Статусу UNOS 1B соответствовали 112 реципиентов, нуждающихся в постоянной инфузии препаратов, обладающих кардиотропным эффектом. Статусу UNOS 2 соответствовало 143 пациента с субкомпенсированной сердечной недостаточностью, которая была достигнута на фоне медикаментозной терапии. Соотношение реципиентов, включенных в исследование согласно классификации UNOS, представлено в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение реципиентов, включенных в исследование в соответствии с классификацией UNOS

Статус UNOS	Количество пациентов, n	%
1A	103	28,8
1B	112	31,3
2	143	39,9

Для профилактики дисфункции и отторжения трансплантата сердца на ранних сроках после трансплантации (1-е и 4-е сутки), всем пациентам проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия базиликсимабом, с целью нарушения иммунного ответа на воздействие чужеродного антигена. Схема базисной иммуносупрессивной терапии включала ингибитор кальциневрина (такролимус), цитостатический препарат (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон). Дозы препаратов подбирались в зависимости от сроков после трансплантации сердца и наличия признаков дисфункции и отторжения трансплантата.

В течение первой недели после операции пациентам выполнялись эндомиокардиальная биопсия и коронароангиография, в последующем выполнение этих исследований проводилось согласно графику обследований или при наличии показаний.

Наблюдение за состоянием пациентов, выписанных из стационара, осуществлялось врачебным персоналом по месту жительства, кардиологами ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России при амбулаторных посещениях, плановых госпитализациях, а также с помощью

использования мобильной и интернет связей. Регулярно проводились инструментальные и лабораторные обследования для оценки функции трансплантата сердца и своевременного выявления нежелательных событий.

В течение первого месяца после трансплантации сердца, среди пациентов, прооперированных в период с января 2013 года по апрель 2017 года, летальный исход зафиксирован у 16 пациентов (4,4%).

В течение 3 месяцев после трансплантации сердца у 22 (6,1%) пациентов, по результатам проведенных эндомикардиальных биопсий, диагностировалось острое клеточное отторжение 2-й и 3-й степени, антителоопосредованное отторжение было диагностировано у 22 (6,1%) пациентов. Отторжение трансплантата сердца выявлялось на основании данных, полученных при гистологических и иммуногистохимических методах исследования. В зависимости от степени острого клеточного отторжения определялась тактика лечения: коррекция иммуносупрессивной терапии или инфузия метилпреднизолона в дозе до 1000 мг/сут в течение трех дней. Для лечения гуморального отторжения проводились инфузии иммуноглобулина человеческого, сеансы плазмафереза, а также инфузия моноклональных антител (ритуксимаб).

В раннем периоде после операции ортотопической трансплантации сердца у 73 (20,4%) пациентов отмечалась дисфункция синусового узла, в связи с чем, была выполнена имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора; при проведении коронароангиографии у 71 (19,9%) пациента диагностировано стенотическое поражение коронарных артерий пересаженного сердца, в связи с чем проводилась ангиопластика с удовлетворительным ангиографическим эффектом; у 35 (9,7%) пациентов отмечались признаки почечной недостаточности с СКФ от 30 мл/мин/1,73 м² до 60 мл/мин/1,73 м², из них 24 (6,7%) пациентам в раннем посттрансплантационном периоде требовалось непродолжительное применение заместительной почечной терапии (Таблица 3).

Таблица 3. Нежелательные события, возникшие в первые три месяца после трансплантации сердца

Показатель	Число пациентов, n	%
Эпизоды острого клеточного отторжения 2, 3 ст.	22	6,1
Эпизоды острого антителоопосредованного отторжения	22	6,1
Острая почечная недостаточность/ заместительная почечная терапия	30/24	9,7/6,7
Имплантация электрокардиостимулятора	73	20,4
Стенотическое поражение коронарных артерий	71	19,9

3.2 Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу, получающих спиронолактон

Препарат спиронолактон назначался реципиентам сердца в дозе 12,5-25 мг в сутки. Проспективное когортное исследование основано на наблюдении двух групп: основная, далее обозначаемая как группа АМКР (антагонистов минералкортикоидных рецепторов), включающая 72 (20,1%) пациента, и группа сравнения, включающая 286 (79,8%) пациентов.

Из исследования были исключены пациенты с выраженной почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73м²), гиперкалиемией (калий >5 ммоль/л) и индивидуальной непереносимостью препарата, а также пациенты, прожившие меньше 14 дней после операции. Таким образом, 358 пациентов удовлетворяли критериям включения в исследование. Сравнительная характеристика обеих групп представлена в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика реципиентов сердца группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	P
Число пациентов, n	72	286	-
Возраст, лет (ср. зн. ± ст. откл.) диапазон вариаций	45,6±12,8 От 11 до 66	45,9±13,1 От 12 до 67	0,763
Пол, мужской/женский	60 (83,3%)/12 (16,7%)	242 (84,6%)/44 (15,4%)	0,633
ДКМП/ИКМП	42 (58,3)/25 (34,7%)	163 (57%)/104 (36,3%)	0,461/0,853
Сахарный диабет после ТС	22 (30,5%)	25 (8,7%)	0,10
Артериальная гипертензия	26 (36%)	81 (28,3%)	0,176
Почечная недостаточность до ТС/ после ТС	23 (32%)/31 (43%)	76 (26,5%)/80 (28%)	0,972
UNOS 1A	20 (27,7%)	77 (27%)	0,06
Возраст донора, лет (ср. зн. ± ст. откл.)	41,2±11,7	41,5±10,9	0,893
Время ишемии трансплантата (ср. зн. ± ст. откл.)	172,4±58,4	167,8±63,0	0,758
ЭКМО <7 суток после ТС	21 (29%)	84 (30%)	0,86
ЭКС после ТС	19 (26,3%)	54 (19%)	0,97
Гипергидратация	14(19,4%)	71 (25%)	0,65

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ТС – трансплантация сердца, ЭКМО – системы бивентрикулярного обхода желудочков, дополненная мембранным оксигенатором, ЭКС – электрокардиостимулятор.

Как продемонстрировал сравнительный анализ, пациенты, принимавшие спиронолактон, и пациенты группы сравнения не различались по гендерной принадлежности и возрасту. Соотношение пациентов с заболеваниями, сопровождающимися развитием выраженной декомпенсации сердечной недостаточности, такими как дилатационная кардиомиопатия и ишемическая кардиомиопатия, в сравниваемых группах, также не имело достоверных различий. Сопутствующие заболевания (сахарный диабет, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, гипергидратация, нарушения ритма, требующие имплантации ЭКС) с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Не выявлено достоверных различий между пациентами двух групп по степени тяжести, статусу UNOS, количеству пациентов, нуждавшихся в механической поддержке кровообращения, возрасту доноров и времени ишемии трансплантата.

Всем пациентам с наличием сахарного диабета была назначена гипогликемическая терапия под контролем гликемического профиля и гликированного гемоглобина, рекомендована низкоуглеводная диета. Больные находились под наблюдением эндокринолога. На фоне приема медикаментозных препаратов и при строгом соблюдении диеты у пациентов отмечалась компенсация сахарного диабета.

Основным показанием для имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора служила дисфункция синусового узла, выраженная брадикардия. В связи с этим, 19 (26,3%) пациентам из группы, принимающей спиронолактон и 54 (19%) пациентам из группы сравнения был имплантирован постоянный водитель ритма.

Учитывая существующие риски возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии при приеме спиронолактона, в исследовании проводился тщательный мониторинг лабораторных показателей, в том числе контроль уровней азотистых оснований, калия и такролимуса в крови. Также проводился ряд инструментальных исследований для оценки функции трансплантата сердца, таких как измерение параметров сердца на УЗ-аппарате, выполнение эндомиокардиальной биопсии, мониторинг сердечного ритма. В таблице 5

представлены результаты сравнительного анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также исследований эндомиокардиальных биоптатов в группе реципиентов, получающих АМКР и группе сравнения.

Таблица 5. Сравнительный анализ лабораторных и инструментальных исследований группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	P
Уровень такролимуса через 30 дней после ТС/через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	9,7±2,6/7,6±2 нг/мл	10,5±2,8/8,6±2,5 нг/мл	0,168/0,107
Уровень калия через 30 дней после ТС/через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	3,9±0,3/3,8±0,3 ммоль/л	3,9±0,3/3,8±0,4 ммоль/л	0,574/0,371
Уровень креатинина через 30 дней после ТС	109,1±47,6 мкмоль/л	95,0±36,6 мкмоль/л	0,06
Уровень креатинина через 1 год после ТС	102,5±26,0 мкмоль/л	98,3±26,5 мкмоль/л	0,332
СКФ через 30 дней после ТС	77,6±30,1 мл/мин/1,73м ²	86,0±32,6 мл/мин/1,73м ²	0,095
СКФ через 1 год после ТС	77,4±24,4 мл/мин/1,73м ²	80,3±25,6 мл/мин/1,73м ²	0,511
Аритмия, n	13 (18%)	19 (6,6%)	0,092
КДО ЛЖ через 30 дней после ТС	91,2±20,8 мл	97,4±22,5 мл	0,023
КДО ЛЖ через 1 год после ТС	92,4±23,4 мл	98,5±20,1 мл	0,06
ФВ ЛЖ через 30 дней после ТС	67,0±6,25%	68,4±5,9%	0,217
ФВ ЛЖ через 1 год после ТС	66,5±7,4%	68,1±6,3%	0,087
Острое клеточное отторжение, n	40 (55%)	183 (64%)	0,089
Гуморальное отторжение, n	9(12,5%)	18 (6,2%)	0,467

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ТС – трансплантация сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Сравнительный анализ лабораторных данных между сформированными группами показал, что средние уровни такролимуса и калия достоверно не различались. Показатели среднего уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации оказались ниже в группе спиронолактона, как при выписке, так и через год наблюдения, однако, анализ не выявил достоверных различий между группами.

Частота встречаемости аритмий в группе пациентов, принимавших спиронолактон выше, чем в группе сравнения. Для лечения нарушений ритма сердца пациентам назначались антиаритмические препараты, по показаниям проводилась электроимпульсная терапия, антикоагулянтная терапия, хирургическое лечение сложных нарушений ритма сердца.

Для оценки функции трансплантата сердца также использовались параметры ЭХО-КГ. Средние показатели конечно-диастолического объема через 30 дней после трансплантации сердца между группами имели статистически значимые различия, у пациентов, принимавших спиронолактон, значения КДО было меньше, чем у пациентов группы сравнения ($91,2 \pm 20,8$ мл против $97,4 \pm 22,5$ мл, $p = 0,023$), однако данные через год достоверно не различались. Фракция выброса левого желудочка не имела достоверных различий при сравнении между пациентами обеих групп.

По результатам эндомикардиальных биопсий в 55% случаев встречалось острое клеточное отторжение различной степени у пациентов, принимающих спиронолактон, в 64 % случаев диагностировалось острое клеточное отторжение в группе сравнения. В этих случаях пациентам проводилась коррекция базисной иммуносупрессивной терапии, трехдневный курс внутривенной инфузии метилпреднизолона (1000 мг/сутки) под контролем лабораторных анализов и гликемического профиля. Для оценки эффективности лечения выполнялась повторная эндомикардиальная биопсия через 5-8 дней после окончания курса терапии. Антителоопосредованное отторжение было выявлено у 12,5% пациентов из основной группы и 6,2% из группы сравнения. Для лечения антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца пациентам

назначалась внутривенная инфузия иммуноглобулина человеческого, проводились сеансы плазмафереза; по показаниям лечение продолжалось моноклональными антителами (ритуксимаб). Доза препарата рассчитывалась по площади поверхности тела. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось отсутствием признаков отторжения трансплантата сердца по данным контрольных эндомикардиальных биопсий. На рисунке 2 и 3 представлены данные о частоте выявления острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата сердца у реципиентов, включенных в группу принимавших спиронолактон, и у реципиентов группы сравнения. На рисунках видно, что в сравниваемых группах частота развития острого отторжения трансплантата была сопоставима.

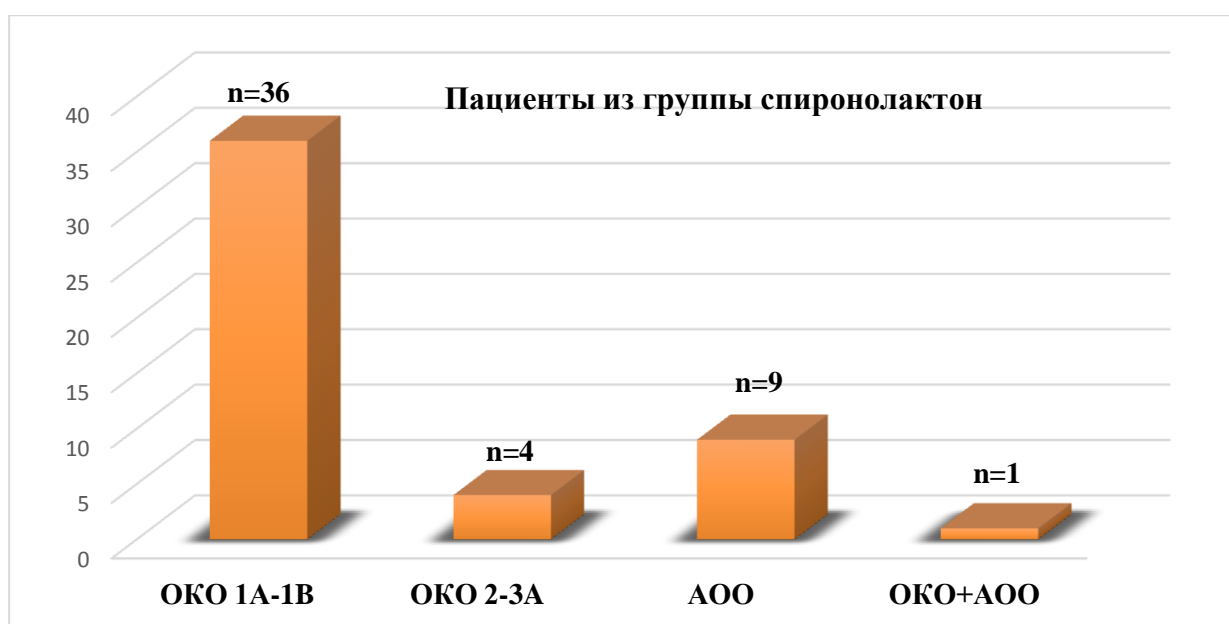


Рисунок 2. Результаты выполненных эндомикардиальных биопсий за период наблюдения в группе спиронолактона.

ОКО – острое клеточное отторжение сердечного трансплантата;

АОО – антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата.

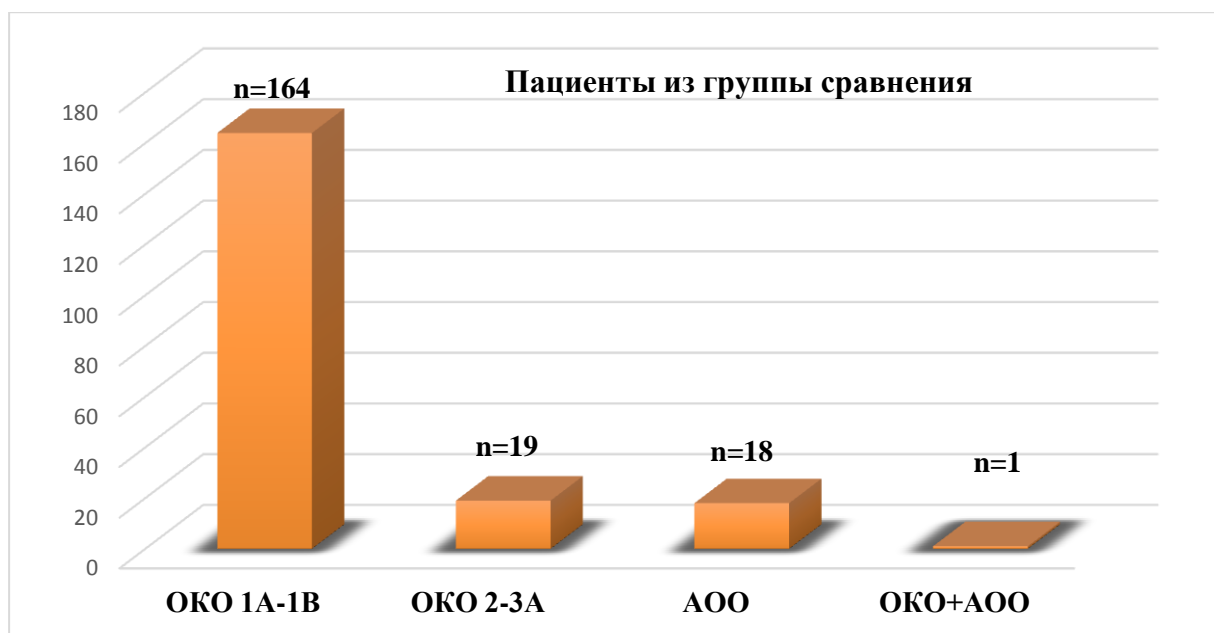


Рисунок 3. Результаты выполненных эндомикардиальных биопсий за период наблюдения в группе спиронолактона.

ОКО – острое клеточное отторжение сердечного трансплантата;

АОО – антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата.

Результаты анализа, представленные в настоящей главе, позволяют констатировать следующее. В период с января 2013 по апрель 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России 478 пациентам была выполнена операция ортотопическая трансплантация сердца. Из общего числа больных критериям включения в проспективное когортное исследование соответствовало 358 пациентов. Было сформировано две группы. В первую группу включены 72 пациента, принимающих спиронолактон в дозе 12,5-25 мг/сутки. Вторая группа состояла из 286 пациентов, составивших группу сравнения. Как показал сравнительный анализ, демографические параметры, сопутствующие и приобретенные заболевания, дотрансплантационные диагнозы и принадлежность к классу UNOS 1А, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов обеих групп достоверно не различались. Полученные результаты указывают на однородность исследуемых групп и допустимость выполнения проспективного сравнительного исследования клинической безопасности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

В настоящем разделе диссертации проанализирована эффективность и изучена безопасность применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у реципиентов сердца.

Пациенты после трансплантации сердца пожизненно принимают комбинированную иммуносупрессивную терапию. Препараты, относящиеся к иммуносупрессантам, обладают достаточно узким терапевтическим спектром и имеют ряд побочных действий. Большинство пациентов нуждаются в назначении дополнительных лекарственных средств, действие которых, в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, способно влиять на метаболизм и биодоступность последних. Например, ряд препаратов (бромкриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестедон, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтистерон, хинидин, тамоксифен, тролеандомицин) снижает концентрацию такролимуса, что в свою очередь сопряжено с риском отторжения трансплантата сердца. С другой стороны, применение некоторых противогрибковых препаратов (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидных антибиотиков, ингибиторов ВИЧ-протеаз, ингибиторов протеаз вируса гепатита С, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов протонного насоса (омепразол) приводит к повышению концентрации препарата, вследствие чего повышается риск развития инфекционных осложнений, возникновения или прогрессирования сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушения функции почек, развития онкологических процессов. Одной из задач исследования является оценка безопасности назначения антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) в сочетании с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца.

4.1 Анализ динамики лабораторных показателей и концентрации такролимуса у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон, через 30 дней и через год после трансплантации

Всем пациентам после трансплантации сердца необходимо принимать комбинированную иммуносупрессивную терапию, основным компонентом которой является препарат такролимус – ингибитор кальциневрина, обладающий, в том числе, нефротоксическим действием. По данным авторов J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister et al. (2009 г.) препарат спиронолактон также может негативно влиять на функцию почек. Однако исследование автора J.W. Funder (2013 г.) показало, что спиронолактон в небольших дозах не оказывает отрицательного влияния на функцию почек. Несмотря на то, что денервированное сердце имеет больший риск развития нежелательных явлений, связанных с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что служит показанием к назначению антагонистов минералкортикоидных рецепторов, аналогичных исследований у пациентов после трансплантации сердца в российской и зарубежной практике не проводилось.

Безопасность применения спиронолактона в невысоких дозах (12,5 – 25 мг/сутки) оценивалась на основании жалоб пациентов, физикального осмотра и результатов лабораторных анализов (биохимический анализ крови, концентрация такролимуса в плазме крови, электролитный баланс).

Группа спиронолактона включала 72 пациента. Проводились сравнения результатов, полученных через 30 суток и через один год после трансплантации сердца. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сравнительная характеристика результатов лабораторных исследований группы реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Показатель	30 суток после ТС	Спустя 1 год после ТС	P
Концентрация такролимус в крови (ср. зн. \pm ст. откл.)	9,7 \pm 2,6 нг/мл	7,6 \pm 2 нг/мл	0,00003
Уровень калия в крови (ср. зн. \pm ст. откл.)	3,9 \pm 0,3 ммоль/л	3,8 \pm 0,3 ммоль/л	0,06
Уровень креатинина(ср. зн. \pm ст. откл.)	109,1 \pm 47,6 мкмоль/л	102,5 \pm 26,0 мкмоль/л	0,648
СКФ	77,6 \pm 30,1 мл/мин/1,73м ²	77,4 \pm 24,4 мл/мин/1,73м ²	0,891

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Сравнительный анализ показал, что у пациентов, принимавших спиронолактон в невысоких дозах (12,5–25 мг/сут), средние уровни калия и креатинина, а также СКФ не различались через 30 дней и год после трансплантации сердца (рисунки 4, 5, 6).

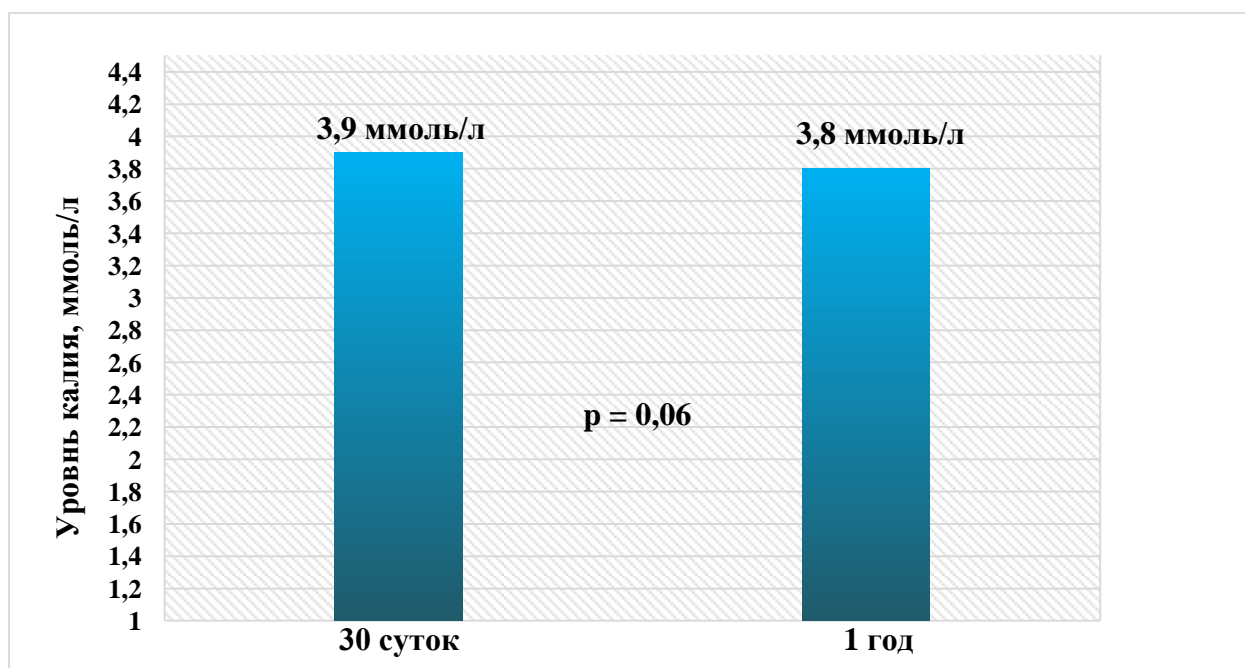


Рисунок 4. Динамика уровня калия у реципиентов, принимающих спиронолактон

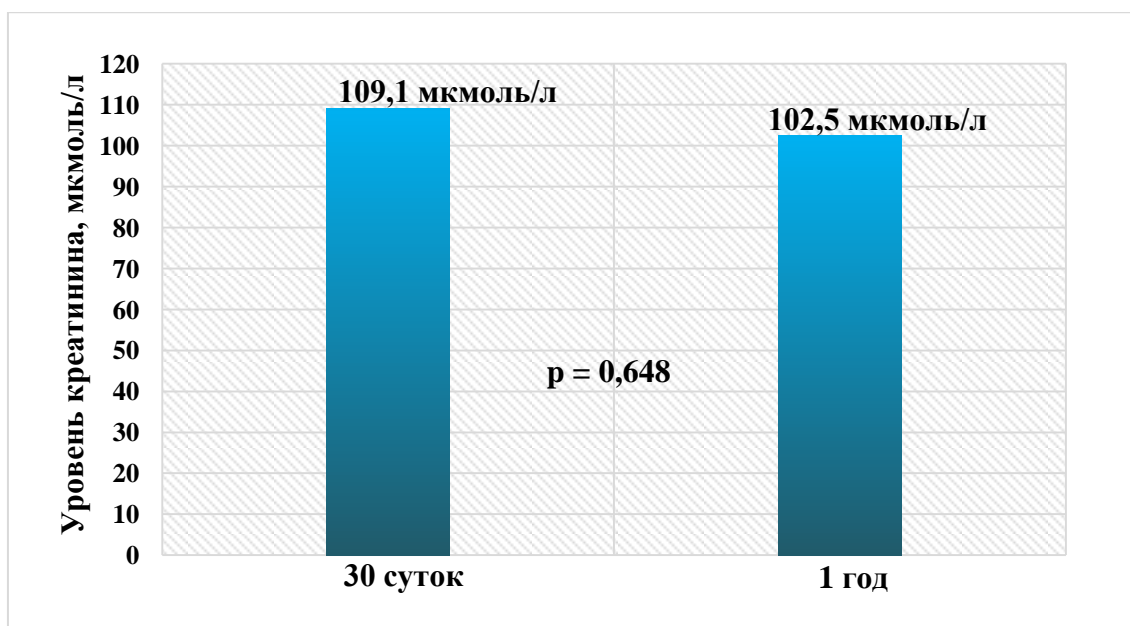


Рисунок 5. Динамика уровня креатинина у реципиентов, принимающих спиронолактон

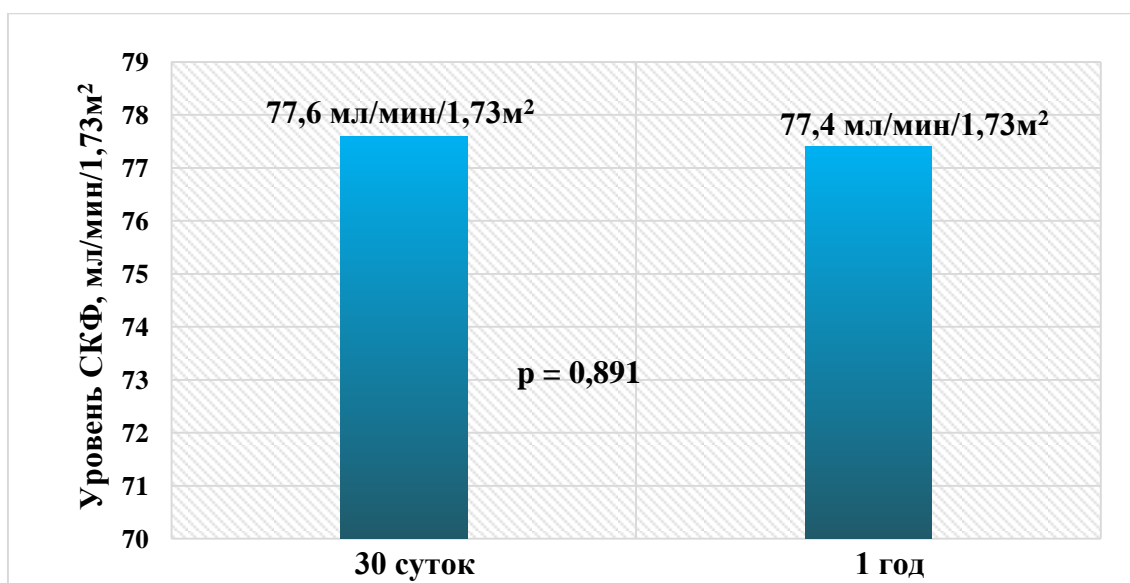


Рисунок 6. Динамика скорости клубочковой фильтрации у реципиентов, принимающих спиронолактон

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Уровень такролимуса у этих пациентов через 1 год был достоверно ниже, чем через 1 месяц после трансплантации сердца ($7,6 \pm 2$ нг/мл и $9,7 \pm 2,6$ нг/мл соответственно, $p=0,00003$), что обусловлено снижением дозы ингибитора кальциневрина в течение года после трансплантации сердца, согласно клиническим рекомендациям (рисунок 7).

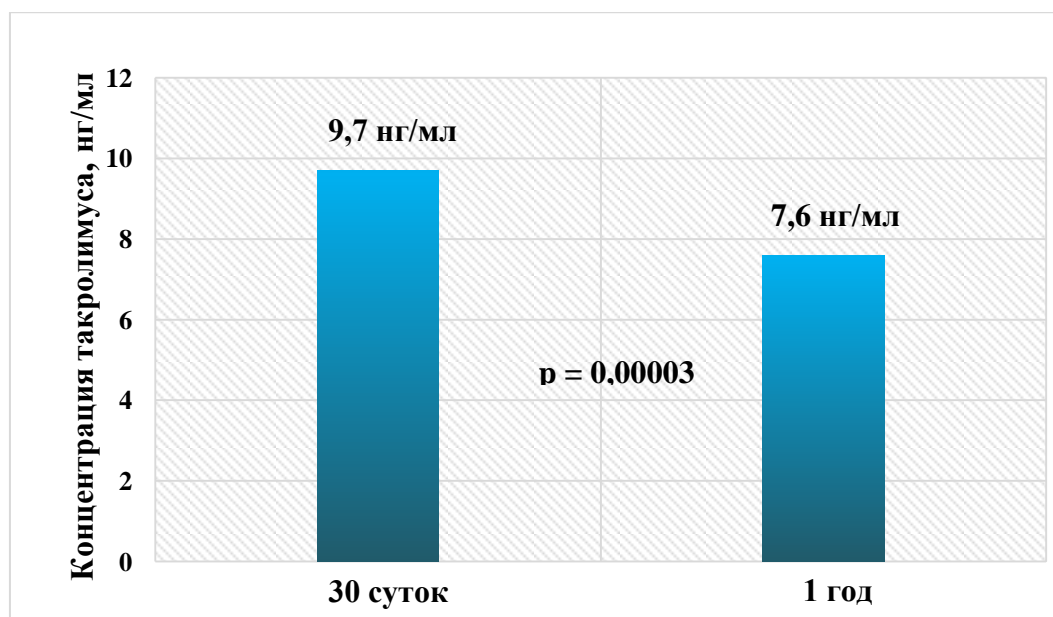


Рисунок 7. Динамика уровня такролимуса у реципиентов, принимающих спиронолактон

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что назначение спиронолактона в невысоких дозах не приводит к ухудшению функции почек и безопасно в комбинации с такролимусом.

4.2 Анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимающих спиронолактон

В исследуемой группе реципиентов, принимающих спиронолактон, у 26 (36%) из них отмечалось наличие артериальной гипертензии, что потребовало назначения антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, петлевые и тиазидные диуретики и др.).

Сахарный диабет был диагностирован у 22 (30,5%) пациентов, у 6 из которых сахарный диабет наблюдался до трансплантации, а у 16 пациентов развился посттрансплантационный сахарный диабет. Для нормализации гликемии, в зависимости от степени компенсации сахарного диабета, назначалась низкоуглеводная диета и проводилась гипогликемическая терапия (гликлазид, вилдаглиптин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин инсулинотерапия) под контролем эндокринолога.

У 31 пациента отмечались признаки почечной недостаточности, из них 16 пациентов страдали данной патологией до трансплантации сердца. Для лечения дисфункции почек 15-ти пациентам потребовалось проведение заместительной почечной терапии в течение непродолжительного времени.

В таблице 7 представлена сравнительная характеристика лабораторных показателей и индекса массы тела у пациентов с наличием сахарного диабета на фоне приема спиронолактона в дозах 12,5 – 25 мг/сут через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Всем пациентам из представленной группы назначалась низкоуглеводная диета и проводилась гипогликемическая терапия. При тщательном мониторинге гликемии была достигнута нормализация уровня глюкозы в крови.

Таблица 7. Динамика биохимических показателей и индекса массы тела у реципиентов с сахарным диабетом, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	22		-
Уровень калия, ммоль/л	3,9±0,3	3,9±0,3	0,365
Концентрация такролимуса, нг/мл	9,0±2,7	7,9±2,2	0,226
Уровень креатинина, мкмоль/л	105,6±41,4	106,0±27,3	0,430
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,7±26,1	72,7±20,0	0,446
Уровень гликемии, ммоль/л	6,6±1,9	6,3±1,1	0,689
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,9	27,2±4,7	0,655

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела

Как показал сравнительный анализ, уровни креатинина, калия, такролимуса, СКФ, гликемии достоверно не различались у реципиентов через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Индекс массы тела также не имел достоверных различий. Можно сделать вывод, что применение спиронолактона оказалось безопасным у данной группы пациентов, так как сопровождалось ухудшением функции почек и не влияло на концентрацию такролимуса.

При наличии артериальной гипертензии в посттрансплантационном периоде, пациентам в обязательном порядке назначалась антигипертензивная терапия. При отсутствии противопоказаний использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретические препараты, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина-II. Выбор между монотерапией и комбинированной терапией зависел от выраженности артериальной гипертензии и приверженности пациента к проводимому лечению. Контроль динамики артериальной гипертензии на фоне принимаемой антигипертензивной терапии проводился посредством ежедневного мониторинга артериального давления.

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей и уровня АД у реципиентов с артериальной гипертензией на фоне приема спиронолактона представлен в таблице 8.

Таблица 8. Динамика биохимических показателей и уровня АД у реципиентов с артериальной гипертензией, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	26		-
Концентрация такролимуса, нг/мл	10,2±2,5	7,2±1,7	0,0008
Уровень креатинина, мкмоль/л	113,2±53,4	103,5±24,5	0,795
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,0±29,8	75,9±19,7	0,748
САД, мм рт. ст.	126,9±8,4	121,1±7,3	0,024
ДАД, мм рт. ст.	80,8±5,7	80,9±5,5	0,608

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Как показали результаты сравнительного анализа, у реципиентов сердца с артериальной гипертензией спиронолактон при длительном применении не оказывал негативного влияния на функцию почек. Уровни креатинина и СКФ у реципиентов сердца через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца достоверно не различались. Средние концентрации такролимуса статистически значимо различались у реципиентов через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца

($10,2 \pm 2,5$ и $7,2 \pm 1,7$ нг/мл, $p = 0,0008$). Вероятнее всего, такие различия были обусловлены снижением дозы такролимуса для достижения целевых показателей у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца. Уровень систолического артериального давления через 1 год после трансплантации сердца был достоверно ниже, чем через 30 дней ($126,9 \pm 8,4$ мм рт. ст. и $121,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p=0,024$), однако уровень диастолического артериального давления существенно не различался. Артериальная гипертензия первой степени на фоне проводимой антигипертензивной терапии через 30 дней после трансплантации сердца встречалась у 4 пациентов, однако, через год после операции всего лишь у одного пациента сохранялась первая степень артериальной гипертензии, у остальных удалось достигнуть нормальных цифр артериального давления. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что спиронолактон оказался эффективен в комбинации с антигипертензивной терапией, а отсутствие негативного влияния на функцию почек доказывает безопасность применения спиронолактона у пациентов с артериальной гипертензией.

После трансплантации сердца у 31 пациента из группы принимающих спиронолактон отмечались признаки почечной недостаточности. Была проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей у этой группы пациентов (таблица 9).

Таблица 9. Динамика биохимических показателей у реципиентов с почечной недостаточностью, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Число пациентов	31		-
Уровень калия, ммоль/л	$4,0 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	0,07
Концентрация такролимуса, нг/мл	$9,1 \pm 2,5$	$7,8 \pm 3,1$	0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	$146,7 \pm 49,5$	$110,6 \pm 26,8$	0,003
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$52,5 \pm 17,7$	$69,3 \pm 18,9$	0,006

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Из общего числа пациентов основной группы с почечной недостаточностью, у 16-ти наблюдались признаки дисфункции почек до трансплантации сердца. Под контролем нефрологов ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России проводилось лечение патологии почек (сеансы заместительной почечной терапии, коррекция электролитных и метаболических нарушений).

Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей (уровни креатинина, калия, концентрация такролимуса, СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца показал отсутствие негативного влияния применения спиронолактона на функцию почек. Более того, длительное применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов в низких дозах (12,5 – 25 мг/сут) оказало положительный эффект на функцию почек. Имело место статистически значимое снижение уровня креатинина ($110,6 \pm 26,8$ мкмоль/л против $146,7 \pm 49,5$ мкмоль/л, $p=0,003$) и скорости клубочковой фильтрации ($69,3 \pm 18,9$ против $52,7 \pm 17,7$, $p=0,006$).

Результаты проведенного анализа показали, что у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями спиронолактон не усугублял течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Напротив, через год применения спиронолактона отмечалось улучшение функции почек у пациентов с почечной недостаточностью и значительное снижение систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что свидетельствует об эффективности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у данных групп пациентов.

4.3 Оценка влияния спиронолактона на функцию трансплантата у реципиентов сердца

В настоящем разделе главы рассмотрено влияние антагонистов минералкортикоидных рецепторов на функцию трансплантата сердца. Рассмотрены данные ЭХО-КГ, полученные через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Также были проанализированы данные о динамике развития стенотического поражения коронарных артерий пересаженного сердца и частоте встречаемости острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантата (таблица 10).

Таблица 10. Динамика параметров ЭХО-КГ и частоты эпизодов отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	P
Размер ПЖ, см	2,6±0,3	2,5±0,3	0,450
КДО ЛЖ, мл	90,8±20,7	92,0±23,4	0,594
ФВ ЛЖ, %	67,0±6,2	66,4±7,3	0,691
Толщина МЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,3	0,449
Степень регургитации на ТК	1,6±0,6	1,5±0,5	0,680
СДЛА, мм рт.ст.	37,2±6,3	36,5±7,1	0,347
Эпизоды ОКО	1,1±0,2	1,1±0,4	0,854
Эпизоды ОАО	1,0±1,0	1,0±1,1	0,485

Примечание: ПЖ – правый желудочек, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТК – трикуспидальный клапан, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ОКО – острое клеточное отторжение, ОАО – острое антителоопосредованное отторжение

Как показал сравнительный анализ, прием антагонистов минералкортикоидных рецепторов в невысоких дозах (12,5 – 25 мг/сут) существенно не влиял на изменение параметров ЭХО-КГ. Конечно-диастолический объем и фракция выброса левого желудочка, размеры правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, степень регургитации на

трикуспидальном клапане, систолическое давление в легочной артерии у реципиентов, принимавших спиронолактон через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца, не имели достоверных различий.

Частота встречаемости острого отторжения трансплантата сердца, как клеточного, так и антителоопосредованного, также не имела достоверной разницы у реципиентов, принимавших спиронолактон через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Развитие острого клеточного отторжения трансплантата сердца в первый месяц после операции наблюдалось у 35 пациентов, антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца развилось у 2 пациентов (рисунок 8).

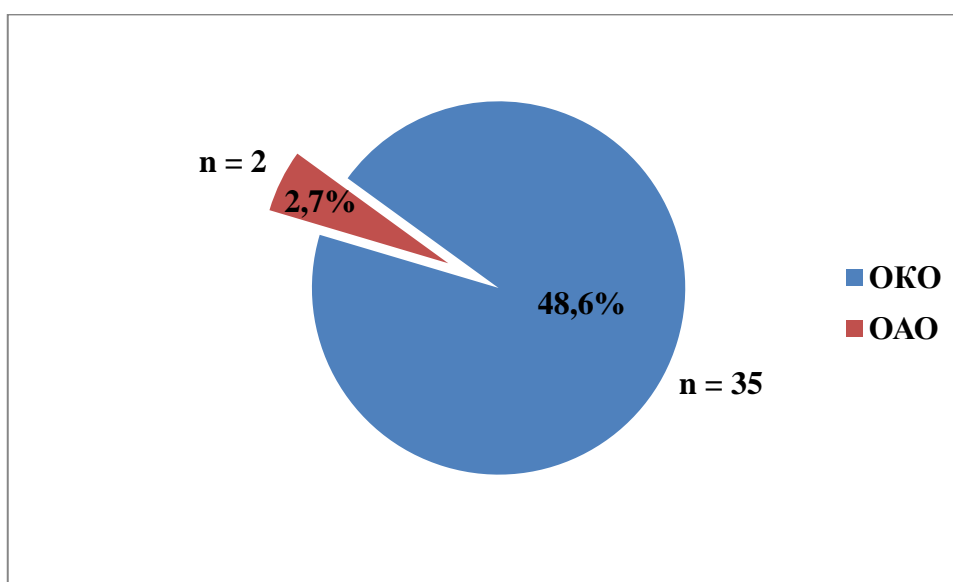


Рисунок 8. Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 дней после трансплантации

Примечание: ОКО – острое клеточное отторжение, ОАО – острое антителоопосредованное отторжение

При контрольных эндомикардиальных биопсиях через 1 год после трансплантации были получены следующие результаты: острое клеточное отторжение трансплантата было выявлено у 20 пациентов, антителоопосредованное – у 4 пациентов (рисунок 9).

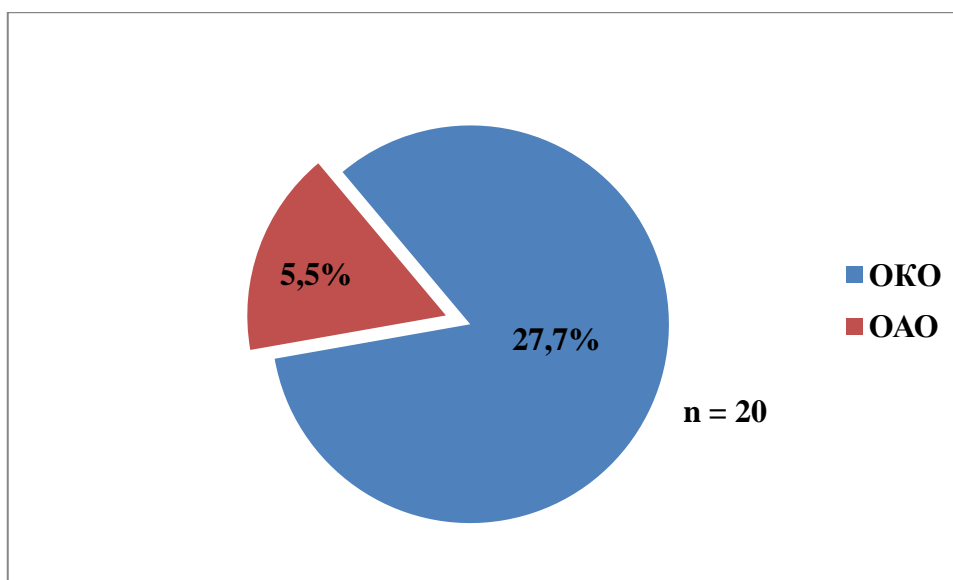


Рисунок 9. Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 1 год после трансплантации

Примечание: ОКО – острое клеточное отторжение, ОАО – острое антителоопосредованное отторжение

При диагностике различных видов отторжения трансплантата сердца незамедлительно проводилась специфическая терапия. Объем лечения зависел от тяжести и вида отторжения трансплантата сердца. Для лечения острого клеточного отторжения выполнялась коррекция базисной иммуносупрессивной терапии, а также внутривенная инфузия метилпреднизолона (от 500 до 1000 мг/сутки) в течение 3 дней с последующим выполнением контрольной эндомиокардиальной биопсии. При выявлении антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца проводились сеансы плазмафереза, внутривенная инфузия иммуноглобулина человеческого, по показаниям назначалась терапия препаратами моноклональных антител (ритуксимаб). На фоне проводимой терапии во всех случаях отторжение трансплантата сердца было купировано.

У 7 (9,7%) пациентов, принимающих спиронолактон, через 30 дней после трансплантации сердца при проведении коронароангиографии было выявлено стенотическое поражение коронарных артерий. Через 1 год после операции число реципиентов сердца с наличием стенотического поражения коронарных артерий возросло до 21 человека (рисунок 10).

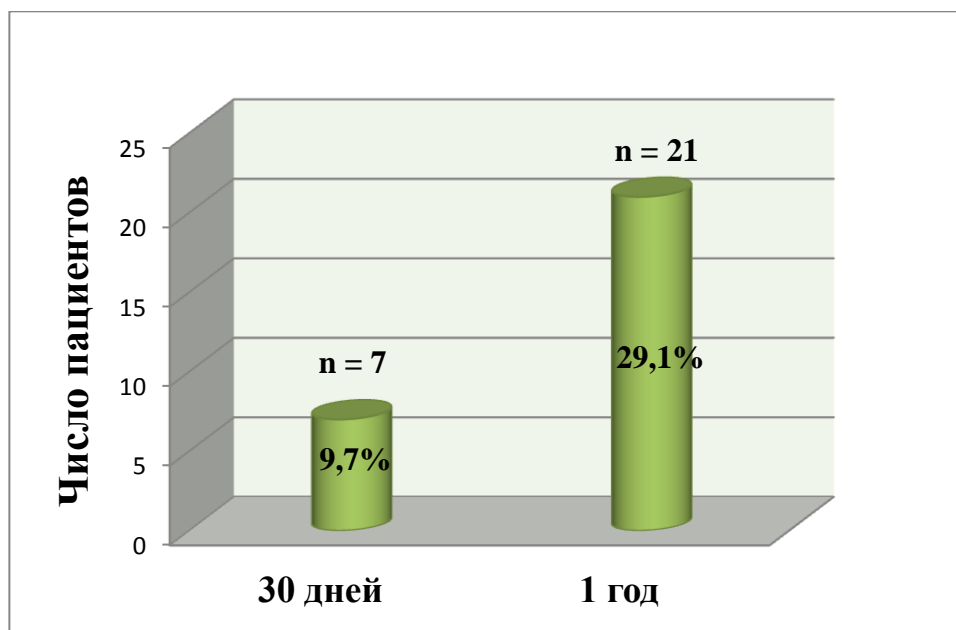


Рисунок 10. Динамика развития стенотического поражения коронарных артерий у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон

В группе пациентов, где своевременно выполнялась баллонная ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий, был достигнут удовлетворительный ангиографический эффект.

Таким образом, прием спиронолактона у реципиентов сердца не влияет на частоту острого клеточного и антителоопосредованного отторжения в течение 1 года после трансплантации сердца.

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОГНОЗ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Одной из главных задач настоящего исследования было изучение влияния антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на выживаемость без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца.

В исследование было включено 358 реципиентов сердца, которым трансплантация выполнялась в период с января 2013 года по апрель 2017 года, и которые соответствовали критериям включения. К критериям исключения относились смерть в течение 14 суток после операции, наличие тяжелой почечной недостаточности, гиперкалиемия, а также противопоказания к применению спиронолактона. Всем пациентам после операции назначалась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включающая препараты ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов. Под контролем лабораторных анализов титровались дозы иммуносупрессивных препаратов. По показаниям пациентам проводилась дополнительная терапия, направленная на профилактику инфекционных осложнений, снижение артериального давления, гипергликемии, коррекцию кислотно-основного и водно-электролитного баланса. Наблюдение пациентов осуществлялось на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России под контролем кардиологов с участием врачей специализированных отделений и лабораторий.

К нежелательным событиям относились смерть от всех причин и ретрансплантация сердца в связи с развитием дисфункции трансплантата, рефрактерной к проводимой терапии.

Средний период наблюдения пациентов составил $853,9 \pm 559,5$ дня.

За весь период наблюдения было выявлено 56 нежелательных событий, из них в 46 (12,8%) случаях зафиксирована смерть пациентов, а десяти (2,7%) пациентам выполнена повторная ортотопическая трансплантация сердца.

Анализ причин смерти реципиентов сердца показал, что у 26 пациентов на фоне прогрессирующей дисфункции трансплантата возникла выраженная декомпенсация сердечной деятельности, которая привела к летальному исходу; у 13 пациентов причиной смерти стало наличие тяжелых инфекционных осложнений; в 4-х случаях зафиксирована внезапная аритмогенная смерть; причину летального исхода трех пациентов выяснить не представилось возможным (рисунок 11).

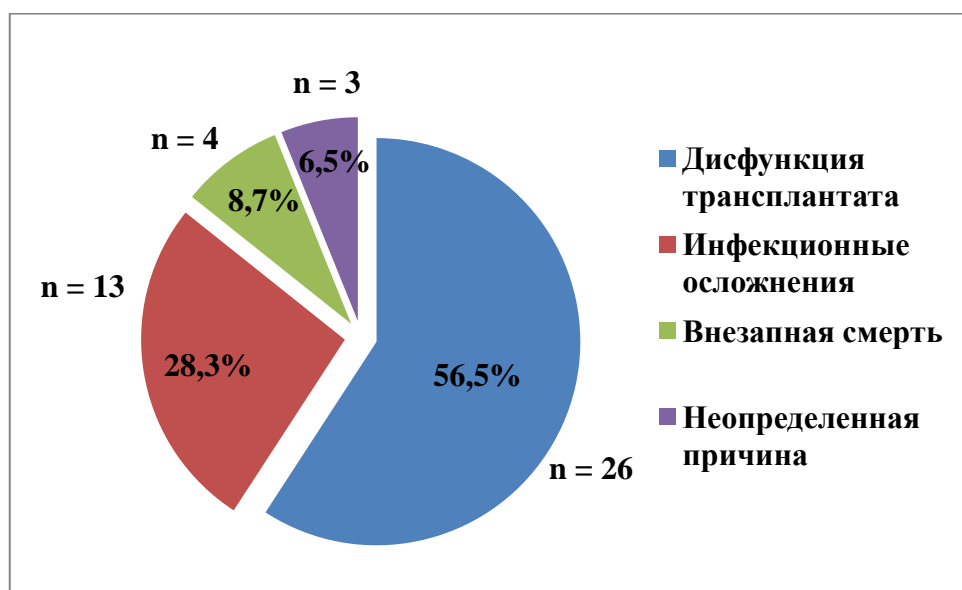


Рисунок 11. Причины смерти реципиентов сердца

Примечание: проценты указаны от общего числа умерших пациентов

Выполнен сравнительный анализ смертности реципиентов группы сравнения и группы реципиентов, принимающих спиронолактон, в течение длительного времени наблюдения (таблица 11).

Таблица 11. Анализ смертности в группе реципиентов сердца, принимающих спиронолактон и в группе сравнения

Длительность наблюдения	Группа АМКР, n	Группа сравнения, n
300 суток	1	30
600 суток	1	9
900 суток	1	0
1200 суток	0	4

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

Результат сравнительного анализа показал, что за период наблюдения, составляющий 1200 суток, в группе сравнения умерло 43 пациента, тогда как в группе реципиентов принимающих спиронолактон смертность за тот же период имела место в 3 случаях. В течение длительного времени наблюдения различия имели статистически значимый характер ($p = 0,007$ по Фишеру). Применение спиронолактона в небольших дозах (12,5–25 мг/сут), по данным проведенного анализа, улучшает выживаемость реципиентов сердца.

Ретрансплантация сердца десяти пациентам проводилась по жизненным показаниям в связи с развившейся тяжелой дисфункцией трансплантата (таблица 12).

Таблица 12. Анализ выполнения ретрансплантации сердца в группе реципиентов сердца, принимающих спиронолактон и в группе сравнения

Длительность наблюдения	Группа АМКР, n	Группа сравнения, n
300 суток	1	2
600 суток	0	0
900 суток	1	2
1200 суток	0	4

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

Как показал сравнительный анализ, ретрансплантация сердца была выполнена восьми пациентам из группы сравнения за период наблюдения, составляющий 1200 суток. За тот же период наблюдения в группе АМКР только двум пациентам потребовалось выполнение повторной трансплантации сердца, однако между сравниваемыми группами достоверных различий выявлено не было ($p = 0,664$ по Фишеру).

Применение спиронолактона не оказывало негативного влияния на развитие острого клеточного отторжения трансплантата сердца.

Общая характеристика нежелательных событий в обеих группах реципиентов представлена в таблице 13.

Таблица 13. Общая характеристика нежелательных событий в группе сравнения и у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон (АМКР)

Показатель	Общее количество пациентов, n	Летальность, n	PeTC, n	Всего нежелательных событий
Группа АМКР	72	3 (4,1%)	2 (2,7%)	5 (6,9%)
Группа сравнения	286	43 (15,0%)	8 (2,8%)	51 (17,8%)
Всего	358	46	10	56
Достоверность различий, p	-	0,007	0,664	0,01

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, peTC – ретрансплантация сердца

Как показано в таблице 13, частота встречаемости нежелательных событий в двух сравниваемых группах имела достоверные различия (6,9% против 17,8%, $p=0,01$). В группе реципиентов, принимающих спиронолактон в небольших дозах (12,5 – 25 мг/сут), нежелательные события встречались значительно реже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий в двух группах, включенных в исследование, представлен на рисунке 12. Анализ проводился лог-ранговым методом. Различия выживаемости между реципиентами сравниваемых групп носят статистически значимый характер ($p = 0,04$). У пациентов, принимающих спиронолактон, выживаемость без нежелательных событий оказалась достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

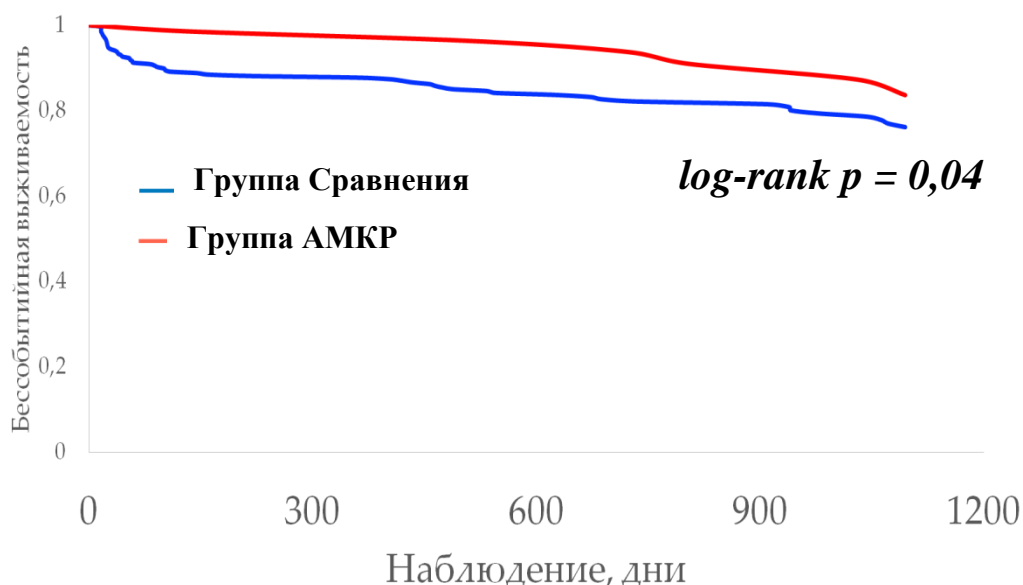


Рисунок 12. Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

В таблице 14 представлена сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к развитию нежелательных событий в исследуемых группах.

Таблица 14. Сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к риску развития нежелательных событий в группе сравнения и группе, получающих АМКР

Прогностический фактор	Достоверность различий в группе сравнения, p	Достоверность различий в группе АМКР, p
Возраст реципиента 40 – 59 лет	0,04	0,688
ДКМП/ИКМП	0,50	0,39
Креатинин > 86 мкмоль/л	0,001	0,03
UNOS 1/UNOS 2	0,11	0,40
Наличие сахарного диабета	0,47	0,30
Наличие артериальной гипертензии	0,01	0,28
Повторные операции на грудной клетке	0,303	0,578
Применение норадреналина у донора	0,04	0,139
Наличие недостаточности трикуспидального клапана	0,345	0,565
Применение И-АПФ	0,21	0,02

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Сравнительный анализ показал, что относительный риск развития нежелательных событий у реципиентов группы сравнения в возрасте от 40 до 59 лет в 1,4 раза выше, чем у пациентов моложе 40 лет или старше 59 лет (95% ДИ 0,92 – 0,66, $p = 0,04$ по Фишеру), однако диапазон возраста от 40 до 59 лет в группе реципиентов, принимавших спиронолактон, не влиял на риск развития нежелательных событий.

Наличие высокого уровня креатинина (>86 мкмоль/л), как в группе сравнения, так и в группе АМКР приводит к достоверному росту относительных рисков нежелательных событий: ОР группы сравнения = 6,3 (95% ДИ = 0,14 – 0,66, $p = 0,001$ по Фишеру), ОР группы АМКР = 3,4 (95% ДИ 0,02 – 1,23, $p = 0,03$ по Фишеру).

У пациентов с артериальной гипертензией из группы сравнения относительный риск развития нежелательных событий в 2,5 раза выше, чем у реципиентов данной группы, не страдающих артериальной гипертензией (95% ДИ = 1,12 – 5,78, $p = 0,01$ по Фишеру).

Прогностически значимым фактором развития относительного риска нежелательных событий было применение норадреналина у доноров в группе сравнения. Относительный риск развития нежелательных событий в группе сравнения был в 1,5 раза больше, чем у реципиентов, донорам которых проводилась инфузия норадреналина (95% ДИ = 0,4 – 1,03, $p = 0,04$ по Фишеру).

Применение ингибиторов АПФ в группе АМКР приводит к снижению относительного риска развития нежелательных событий (ОР = 0,1; 95% ДИ = 0,95 – 59,1, $p = 0,02$ по Фишеру), в то время, как в группе сравнения применение И-АПФ не влияет на риск развития нежелательных событий.

Остальные исследуемые прогностические факторы (диагноз, класс по UNOS, сахарный диабет, повторные операции на грудной клетке, недостаточность трикуспидального клапана) оказались статистически незначимыми.

По результатам сравнительной характеристики, представленной в таблице 14, назначение спиронолактона в небольших дозах (12,5 – 25 мг/сут) привело к значительному снижению риска развития нежелательных событий в отличие от группы сравнения.

График различия выживаемости реципиентов сердца, включенных в исследование между различными группами, представлен на рисунке 13.

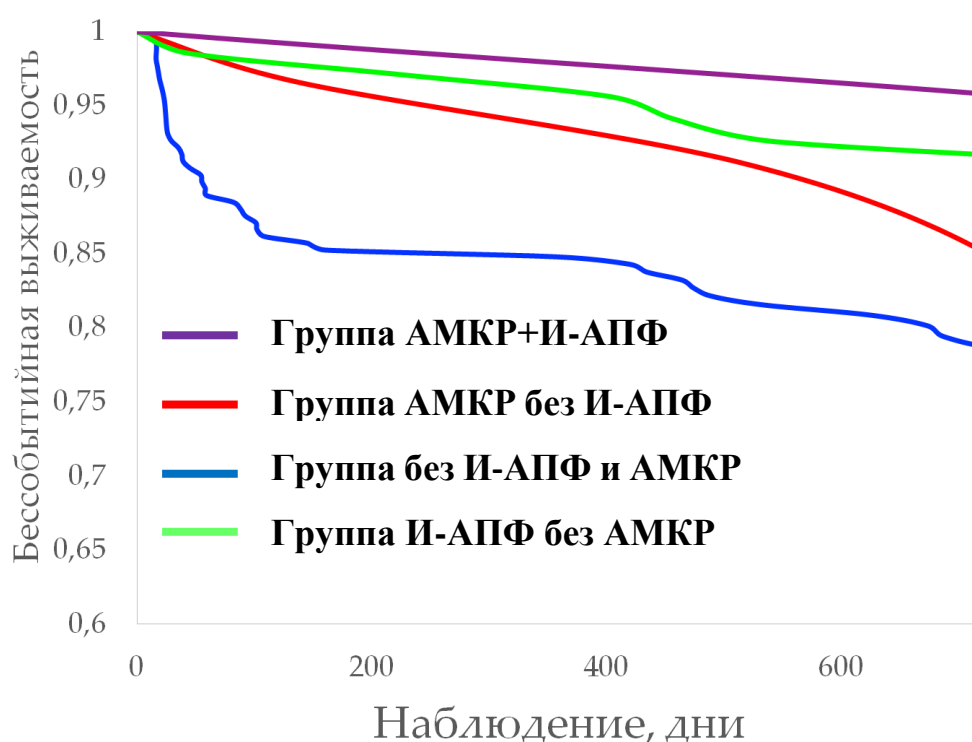


Рисунок 13. Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование

Примечание: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

По данным графика выживаемости, наиболее благоприятный прогноз отмечался у пациентов, принимающих комбинированную терапию антагонистов минералкортикоидных рецепторов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Наименее благоприятный прогноз отмечался в группе сравнения, не принимающих И-АПФ.

Описанные в настоящей главе результаты показывают, что у реципиентов сердца, которые принимали спиронолактон в дозах 12,5 – 25 мг/сут в комбинации с иммуносупрессивной терапией и дополнительными препаратами в течение длительного периода наблюдения, частота встречаемости развития нежелательных событий была значительно ниже, чем в группе сравнения. Применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов достоверно снижает относительный риск развития нежелательных событий.

При сравнении кривых выживаемости без нежелательных событий было выявлено, что у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон в комбинации с ингибиторами АПФ, прогноз выживаемости оказался лучше, чем у пациентов, которые не принимали как АМКР, так и И-АПФ.

Полученные в данной главе результаты позволяют сделать вывод о том, что применение АМКР улучшает выживаемость без нежелательных событий и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после ортотопической трансплантации сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее проспективное когортное исследование были включены пациенты, которым за период более 4 лет была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Данные настоящего исследования позволили оценить эффективность и безопасность антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона и его влияние на отдаленную выживаемость реципиентов сердца без нежелательных событий.

За последние десять лет значительно увеличилось общее число трансплантаций сердца благодаря прогрессу в области хирургических техник операции, улучшению консервации донорских органов, логистики донорства, схем иммуносупрессивной терапии и тщательному послеоперационному мониторингу реципиентов сердца [17, 69]. Однако, несмотря на полученные положительные результаты, одной из нерешенных проблем остается сохранение субклинической хронической сердечной недостаточности после оперативного вмешательства, возникающей вследствие развития фиброза миокарда трансплантата. В настоящее время хроническая сердечная недостаточность различной этиологии остается основной причиной смерти в развитых странах, что обуславливает актуальность проведенного исследования.

Ряд клинических испытаний показали способность антагонистов минералкортикоидных рецепторов к уменьшению фиброзированию миокарда как при сниженной, так и при сохранной фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН в общей популяции, однако подобных исследований у реципиентов сердца практически не выполнялось. Данное исследование применения спиронолактона у реципиентов сердца в российской популяции было проведено впервые благодаря значительному увеличению общего числа данного типа операций в нашей стране.

В период с января 2013 г. по апрель 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 478 операций трансплантации сердца, что составляет более 50% от всех операций, проведенных в России, соответственно результаты настоящего исследования можно расценивать как репрезентативные для всех реципиентов сердца, прооперированных на территории Российской Федерации.

В патогенезе развития субклинической ХСН у реципиентов сердца играют роль денервация донорского органа, трансмиссивный атеросклероз, болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, отторжение трансплантата сердца и наличие таких сопутствующих заболеваний как артериальная гипертензия, сахарный диабет и метаболический синдром, которые ускоряют развитие фиброза миокарда. Центральным механизмом развития хронической сердечной недостаточности служит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышенная выработка альдостерона приводит к активации фибробластов, развитию периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда, способствует ремоделированию сердца и сосудов [84]. Прием иммуносупрессивной терапии повышает риск развития таких предикторов сердечной недостаточности как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и почечная недостаточность [16, 22]. Данные факторы потенцируют друг друга, что приводит к более быстрому развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца.

В исследование были включены 358 пациентов, соответствующие критериям отбора: выживание в течение 14 дней после ортотопической трансплантации сердца, отсутствие тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² или уровень креатинина в крови >220 мкмоль/л), гиперкалиемии (>5 ммоль/л) или иных противопоказаний к приему спиронолактона. В исследовании проводился сравнительный анализ двух сформированных групп. Группа, принимающая спиронолактон, включала 72 пациента, а группа сравнения состояла из 286 реципиентов. Антагонист минералкортикоидных рецепторов назначался в небольшой дозе (12,5 – 25

мг/сутки). Наблюдение проводилось в течение периода, составляющего $853,9 \pm 559,5$ дня.

В представленной работе проводился сравнительный анализ групп по различным характеристикам, включающим данные дотрансплантационного, раннего послеоперационного и отдаленного периода. К дотрансплантационным данным относились диагноз реципиента, по поводу которого выполнялась трансплантация сердца, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность, нарушения ритма сердца), статус UNOS, использование механической поддержки кровообращения, время ишемии трансплантата и возраст донора. Сравнение между группами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде проводилось по гендерной принадлежности, наличию отторжения трансплантата сердца, стенотического поражения коронарных артерий, развитию и прогрессированию сопутствующих заболеваний, данным лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты анализа продемонстрировали, что между двумя сравниваемыми группами статистически значимых различий не было, что свидетельствовало об однородности исследуемых групп. Данный факт позволил выполнить проспективное сравнительное исследование клинической безопасности и эффективности применения спиронолактона.

Сравнение в группе спиронолактона проводилась между результатами анализов, полученных через 30 суток и через 1 год после трансплантации сердца.

Применение спиронолактона в невысоких дозах достоверно не изменяло уровни калия, креатинина и СКФ, тем самым, не приводило к усугублению функции почек. Согласно полученным данным сравнения уровня такролимуса в крови отмечалось снижение концентрации ингибитора кальциневрина через 1 год после трансплантации по сравнению с концентрацией препарата через 30 суток. Результат сравнения был обусловлен снижением дозы такролимуса в течение года после операции, согласно клиническим рекомендациям. Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения спиронолактона.

Результаты сравнительных анализов применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у реципиентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, почечная недостаточность показал, что использование спиронолактона не усугубляло течение этих заболеваний. Напротив, при длительном применении препарата отмечалось улучшение почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью и значительное снижение систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что свидетельствует о безопасности и эффективности применения антагонистов альдостерона у данных групп пациентов.

В настоящем исследовании был проведен анализ влияния спиронолактона на функцию трансплантата сердца. Параметры ЭХО-КГ (конечно-диастолический объем и фракция выброса левого желудочка, размеры правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, степень регургитации на трикуспидальном клапане, систолическое давление в легочной артерии) и частота встречаемости острого отторжения трансплантата сердца, как клеточного, так и антителоопосредованного, не имели статистической значимости.

Одной из главных целей настоящего исследования было изучение влияния спиронолактона на бессобытийную выживаемость реципиентов сердца. Результат сравнительных анализов нежелательных событий, таких как смерть, от всех причин и ретрансплантация сердца, между группой сравнения и группой, принимающих спиронолактон показал, что за период наблюдения смертность имела статистически значимый характер. Число летальных исходов в группе сравнения оказалось значительно больше, чем в группе АМКР. Эпизоды отторжения трансплантата сердца в группах достоверно не различались.

Анализ прогностических факторов нежелательных событий показал, что наличие таких факторов, как артериальная гипертензия, высокий уровень креатинина, возраст от 40 до 59 лет, применение норадреналина у донора в группе сравнения повышает относительный риск развития нежелательных событий. Данные анализа носят статистически значимый характер. В то же время, в группе

АМКР достоверно значимым прогностическим фактором, повышающим риск развития нежелательных событий, является только лишь наличие высокого уровня креатинина. Применение ингибиторов АПФ в группе АМКР, напротив, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, полученные результаты показывают, что у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон в небольших дозах 12,5 – 25 мг/сутки в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией в течение длительного периода наблюдения относительный риск развития нежелательных событий значительно ниже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ бессобытийной выживаемости показал наличие достоверных различий: комбинация спиронолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента имела лучший прогноз выживаемости, в то время, как у пациентов, не принимающих антагонисты альдостерона и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента отмечался наименее благоприятный прогноз.

Следует отметить, что в апреле 2019 года было опубликовано исследование Y. Peled et al., в котором было продемонстрировано, что назначение спиронолактона до трансплантации сердца ассоциировалось со значительным снижением риска первичной дисфункции трансплантата. Кроме того, назначение спиронолактона после трансплантации сердца значительно снижало внутрибольничную смертность, а также увеличивало выживаемость реципиентов в течение 1 года и 5 лет наблюдения [113].

Результаты настоящего исследования, а также данные мировых публикаций об эффективности применения антагонистов альдостерона, позволяют сделать следующее заключение: применение препарата спиронолактона у реципиентов сердца в комбинации с посттрансплантационной терапией не только безопасно, но и достаточно эффективно. Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в значительной степени снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшает выживаемость без нежелательных событий в отдаленном периоде у реципиентов сердца.

ВЫВОДЫ

1. Использование препаратов антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сутки), в комбинации с посттрансплантационной терапией, безопасно, что подтверждено результатами лабораторных и инструментальных исследований. Применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса.

2. Применение спиронолактона у реципиентов сердца не оказывает негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность. Применение спиронолактона у пациентов с почечной недостаточностью сопровождается снижением в отдаленном периоде уровня креатинина ($p=0,003$) и повышением СКФ ($p=0,006$); у пациентов с наличием артериальной гипертензии – снижением систолического артериального давления ($p = 0,024$).

3. Применение спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сутки не оказывает негативного влияния на анатомо-функциональные параметры трансплантата и частоту развития острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантированного сердца.

4. Назначение спиронолактона реципиентам сердца сопровождается снижением частоты развития нежелательных событий ($p=0,01$) и улучшением выживаемости без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, $p=0,04$).

5. Прогностически значимое влияние на риск нежелательных событий у реципиентов сердца оказывают возраст реципиентов; наличие артериальной гипертензии (OR = 2,5; 95% ДИ = 1,12 – 5,78, $p = 0,01$); гиперкреатинемии (OR = 6,3; 95% ДИ = 0,14 – 0,66, $p = 0,001$); применение норадреналина у донора (OR = 1,5; 95% ДИ = 0,4 – 1,03, $p = 0,04$). У реципиентов, принимающих спиронолактон, только наличие гиперкреатинемии повышает риск развития нежелательных событий (OR = 3,4; 95% ДИ 0,02 – 1,23, $p = 0,03$).

6. У реципиентов сердца, получающих спиронолактон в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий более благоприятен, чем у реципиентов, не получающих указанные препараты, что может служить обоснованием включения спиронолактона в комбинации с ингибиторами АПФ в схему медикаментозной терапии реципиентов сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Терапия антагонистами минералкортикоидных рецепторов хорошо переносится и не влияет на концентрацию такролимуса в крови. Назначение спиронолактона рекомендовано реципиентам сердца для снижения риска развития нежелательных событий.

Реципиентам сердца, с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, рекомендовано назначение спиронолактона в дозах 12,5 – 25 мг/сут в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией.

При отсутствии противопоказаний, тяжелой почечной недостаточности и гиперкалиемии целесообразно начинать прием спиронолактона в ранние сроки после трансплантации сердца.

При применении спиронолактона необходим тщательный контроль биохимических анализов крови и электролитного баланса.

С целью улучшения отдаленного прогноза выживаемости без нежелательных событий рекомендовано назначение спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Aldo-DHF – Aldosterone Receptor Blokade in Diastolic Heart Failure

ANP – (англ. atrial natriuretic peptide) – предсердный натрийуретический пептид

ASE – American Society of Echocardiography

BNP – (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид

CMV – цитомегаловирусная инфекция

CNP – (natriuretic peptide-C) – натрийуретический пептид – C

CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging

EBV – Эпштейн-Барр вирус

GUSTO IV – Global Use of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries

ISHLT – (англ. The International Society of Heart and Lung Transplantation) – Международное общество трансплантации сердца и легких

M – среднее арифметическое отклонение

NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида

NYHA – (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

PICP – C-терминальный пропептид проколлагена I типа

P3NP – N-терминальный пропептид проколлагена III типа

RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study

RW – реакция Вассермана

SD – стандартное отклонение

SHFM – (англ. The Seattle Heart Failure Model) – Сиэттлская прогностическая модель оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью

TOPCAT – Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

UNOS – (англ. United Network for Organ Sharing) – некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов

АГ – артериальная гипертензия

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АТ-II – ангиотензин II

БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

И-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктаза – ингибиторы 3-гидрокси-3 метилглутарил-кофермент А редуктаза

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

КДД – конечно-диастолическое давление

КДО – конечно-диастолический объем

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межпредсердная перегородка

МКР – минералкортикоидные рецепторы

МС – метаболический синдром

ОАО – острое антителоопосредованное отторжение

ОКО – острое клеточное отторжение

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТТС – оротопическая трансплантация сердца

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия

СА-узел – синоатриальный узел

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНСФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ТС – трансплантация сердца

ТФР-1 – трансформирующий фактор роста-1

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЖ – эпикардальный жир

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – системы бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненная мембранной оксигенацией

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни сердца по Браунвальду: Руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. П. Либби, Р.О. Боноу, Д.Л. Манн [и др.]. // М. – 2013. – Логосфера. – 1753 с. – Текст : непосредственный.
2. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. В.И. Шумакова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 160 с. – Текст : непосредственный.
3. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции / В.И. Шумаков, О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутя [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №11. – С. 8–14. - Библиогр.: с. 14 (43 назв.).
4. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе Методические рекомендации Министерства здравоохранения Московской области для врачей амбулаторной практики. / Под ред. М.Г. Глезер. – М.: ООО «Медиком», 2015. – №3. – 28 с. – Текст : непосредственный.
5. Гендерные аспекты развития кризов антителоопосредованного отторжения васкулопатии трансплантата у реципиентов пересаженного сердца: опыт одного центра / Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич [и др.]. –Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. –№1. – С.17–22. - Библиогр.: с. 22 (10 назв.).
6. Гиляревский С.Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина. – Текст : непосредственный // Русский Медицинский Журнал. – 2014. – №23. – С.1689–1698. – Библиогр.: с. 1697–1698 (88 назв.).
7. Готье, С.В. Пациент с трансплантированным сердцем / С.В. Готье, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов – М. –Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – 144 с. – Текст : непосредственный.

8. Драпкина, О.М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Е.В. Черкунова. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10(2). – С.231–237. – Библиогр.: с. 237 (17 назв.).
9. Драпкина, О.М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – № 2(88). – С.64–70. – Библиогр.: с. 70 (14 назв.).
10. Драпкина, О.М. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 6(14). – С.42–47. – Библиогр.: с. 47 (14 назв.).
11. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова. – Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2011. – № 12(6). – С.364–372. – Библиогр.: с. 372 (25 назв.).
12. Драпкина, О.М. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(1). – С.62–65. – Библиогр.: с. 65 (41 назв.).
13. Жиров, И.В. По следам последних клинических рекомендаций. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов / И.В. Жиров, Ю.Ф. Осмоловская, С.Н. Терещенко. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2015. – №4. – С.46–51. – Библиогр.: с. 51 (40 назв.).
14. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. –800 с. – Текст : непосредственный.

15. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2018. – №58(6S). – С.8–158. – Библиогр.: с. 125–158 (947 назв.).
16. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии / Н.Н. Колоскова, Е.А. Никитина, В.М. Захаревич [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. XX. -№3. - С. 70-74. - Библиогр.: с. 74 (15 назв.).
17. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тнеденции за период с 2010-го по 2017 год / С.В. Готье, Н.Н. В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. XX. -№4. - С. 8-13. - Библиогр.: с. 13 (9 назв.).
18. Мареев, В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью / В.Ю. Мареев. – Текст : электронный // ConsiliumMedicum. – 1999. – №3. – С.138–142. URL: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-03-1999/rekomendatsii_po_ratsionalnomu_lecheniyu_bolnykh_s_serdechnoy_nedostatochnostyu_6_chast (дата обращения: 03.03.2019).
19. Миронков, Б.Л. Эндоваскулярные вмешательства у пациентов с трансплантированным сердцем / Б.Л. Миронков. - Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №2. – С.77–79.
20. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов / В. Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е. И. Асташкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. -№ 15 (5). – С. 321-336. – Библиогр.: с. 334–336 (67 назв.).

21. Остроумова, О.Д. Эффективность аторвастатина при лечении дислипидемии у больных с метаболическим синдромом / О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова, Г.Н. Щукина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – №5. – С. 34–38. – Библиогр.: с. 38 (16 назв.).
22. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем / А.О. Шевченко, Т.А. Халилулин, Б.Л. Миронков [и др.]. –Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – №4. – С.11-16. – Библиогр.: с. 16 (11 назв.).
23. Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.А. Николаева [и др.]. –Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №9. – С. 52–64. –Библиогр.: с. 63-64 (55 назв.).
24. Подзолков, В.И. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №13. – С. 263–269. – Библиогр.: с. 269 (33 назв.).
25. Скворцов, А.А. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / А.А. Скворцов, С.М. Челмакина, Н.И. Пожарская. – Текст : электронный // РМЖ. – 2000. – №2. – С. 87. –URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Modulirovanie_aktivnosti_sistemy_neyrohumoralnoy_regulyacii_pri_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti_Blokada_renin-angiotenzin-aldosteronovoy_sistemy (дата обращения 01.03.2019).
26. Трансплантация сердца. Руководство для врачей / Под ред. С.В. Готье, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов // М.– Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – 136 с. – Текст : непосредственный.
27. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова: отдаленные результаты / С.В. Готье, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №2. – С. 70–73.

28. Шевченко, А.О. Артериальная гипертония у реципиентов трансплантированного сердца / А.О. Шевченко, Е.А. Никитина, И.Ю. Тюняева. – Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Том XIX. №2. – С.114–125. – Библиогр.: с. 123–125 (75 назв.).
29. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – №17 (5). – С.299 – 305. – Библиогр.: с. 305 (18 назв.).
30. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2016. – Vol.37, №29. – P. 2315–2381. – Библиогр.: с. 2377-2381 (570 назв.).
31. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC. – 2017. – Vol.70, №6. – P. 776–803. - Библиогр.: с. 793–797 (205 назв.).
32. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats / A.J. De Bold, H.B. Boerenstein, A.T. Veress [et al.]. –Текст : непосредственный // Life Sci. – 1981. – Vol. 5, №28 (1). – P.89–94. –Библиогр.: с. 94 (13 назв.).
33. Abnormal metabolic fate of nitric oxide in Type I diabetes mellitus / A.B. Milsom, C.J. Jones, J. Goodfellow [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetologia. – 2002. – Vol.45. – P.1515–1522. – Библиогр.: с. 1521–1522 (29 назв.).
34. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure / H. Bentzen, R.S. Pedersen, H.B. Pedersen [et al.]. – Текст: непосредственный // Clin Sci (Lond). – 2003. – Vol.104, №3. – P.303–312. – Библиогр.: с. 312 (34 назв.).

35. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction / A.M. Briones, C.A. Nguyen Dinh, G.E. Callera [et al.]. – Текст : непосредственный // Hypertension. – 2012. – Vol.59. – P.1069–1078. – Библиогр.: с. 1078 (36 назв.).
36. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / S.D. Navaneethan, S.U. Nigwekar, A.R. Sehgal, G.F. Strippoli. – Текст : непосредственный // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol.4. – P.542–551. – Библиогр.: с. 550–551 (46 назв.).
37. Azad, N. Management of chronic heart failure in the older population / N. Azad. - Текст : непосредственный // J. Geriatr. Cardiol. – 2014. – Vol.11, №4. – P. 329–337. –Библиогр.: с. 335-337 (59 назв.).
38. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial / S.J. Shah, J.F. Heitner, N.K. Sweitzer [et al.]. –Текст : непосредственный // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol.6. – P.184—192. –Библиогр.: с. 191–192 (41 назв.).
39. Borlaug, B.A. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. –Текст : непосредственный / B.A. Borlaug, W.J. Paulus // Eur Heart J. – 2011. – №32. – P. 670–679. –Библиогр.: 679–679с (146 назв.).
40. Braunwald, E. Regulation of the circulation/ E. Braunwald. – Текст : непосредственный // New Eng. J. Med. – 1974. – Vol.290. – P. 1420–1425. – Библиогр.: с. 1425 (44 назв.).
41. Brilla, C.G. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism / Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. – Текст : непосредственный // J Mol Cell Cardiol.– 1993. – №25. – P.563-575. – Библиогр.: с. 574–575 (39 назв.).
42. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: current prevention and treatment strategies /M. Spartalis, E. Spartalis, E. Tzatzaki [et al.]. – Текст :непосредственный // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol.23. – P. 303–311. –Библиогр.: с. 308–311 (69 назв.).

43. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis / B. Skoric, M. Cikes, J. Ljubas [et al.]. – Текст : непосредственный // Croat. Med. J. – 2014. – Vol.55. №6. – P. 562–576. Библиогр.: с. 570–576 (134 назв.).
44. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy / T. Berl, L.G. Hunsicker, J.B. Lewis [et al.]. –Текст : непосредственный // Ann Intern Med. –2003. – Vol. 138, №7. – P. 542–549. –Библиогр.: с. 48–49 (32 назв.).
45. Chang, D.H. Current diagnostic and treatment strategies for cardiac allograft vasculopathy / D.H. Chang, J.A. Kobashigawa. – Текст : непосредственный // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – Vol. 13, №10. – P. 1147–1154. – Библиогр.: с. 1153–1154 (57 назв.).
46. Changes of Natriuretic Peptides Predict Hospital Admissions in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis / G. Savarese, F. Mussella, C. D'Amore [et al.]. –Текст : непосредственный // JACC: Heart Failure. – 2014. – Vol.2, №2. – P. 148–158. –Библиогр.: с. 157–158 (53 назв.).
47. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation / F.M. Bengel, P. Ueberfuhr, T. Hesse [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2002. – Vol.106, №7. – P.831–835. –Библиогр.: с. 835 (21 назв.).
48. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II / R.J. Cody. – Текст : непосредственный // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol.79. – P.9–11. - Библиогр.: с. 11 (22 назв.).
49. De Pasquale, E.C. Primary graft dysfunction in heart transplantation / E.C. DePasquale, A. Ardehali. –Текст : непосредственный // Curr. Opin. Organ Transplant. – 2018. – 23(3). – P.286-294. doi: 10.1097/MOT.0000000000000523. –Библиогр.: с. 293–294 (42 назв.).
50. Diagnostic Performance of Echocardiography for the Detection of Acute Cardiac Allograft Rejection: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Lu, J. Zheng, X. Pan [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoSOne. – 2015. – Vol.10. -e0121228. – Библиогр.: с. 15–19 (8 назв.).

51. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures / S.F. Nagueh, K.J. Middleton, H.A. Kopelen [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – Vol.30. – P.1527–1533. – Библиогр.: с. 1532–1533 (46 назв.).
52. Dzau, V.J. Autocrine-paracrine mechanisms of vascular myocytes in hypertension/ V.J. Dzau, J.H. Gibbons. – Текст : непосредственный // Am. J. Cardiol.– 1987. – Vol. 60. – P.991–1031. – Библиогр.: 1030–1031 (40 назв.).
53. Dzau, V.J. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardio-vascular homeostasis / V.J. Dzau. – Текст : электронный // Circulation. – 1988. – Vol.77 (suppl 1). – P.14–13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3286045> (дата обращения 27.02.2019).
54. Dzau, V.J. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure / V.J. Dzau, A.T. Hirsh. – Текст : непосредственный // Eur. Heart J. – 1990. – Vol.11. – P.65–71. – Библиогр.: с. 70–71 (57 назв.).
55. Dzau, V.J. Local expression and pathophysiological role of renin-angiotensin in the blood vessels and heart/ V.J. Dzau. – Текст : непосредственный // Vas. Res. Cardiol. – 1993. – Vol.88. – P.1–14. – Библиогр.: с. 10–14 (80 назв.).
56. Early parasympathetic reinnervation is not related to reconnection of major branches of the vagus nerve after heart transplantation / S.R. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // KoreanCirculationJournal. – 2016. – №46. – P. 197–206. – Библиогр.: с. 205-206 (26 назв.).
57. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C.J. Kapelios, J.R. Murrow, T.G. Nuhrenberg [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Failure Reviews. – 2019. – Vol.24, №3. – P. 367–377. – Библиогр.: с. 376–377 (39 назв.).
58. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review / A. Pandey, S. Garg, S.A.

Matulevicius [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol.4, №10. – doi: 10.1161/JAHA.115.002137. – Библиогр.: с. 10–11 (43 назв.).

59. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial / F. Edelmann, R. Wachter, A.G. Schmidt [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2013. – Vol.309, №8. –Р. 781–791. – Библиогр.: с. 791 (44 назв.).

60. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy / F.J. Ramires, A. Mansur, O. Coelho [et al.]. – Текст : непосредственный // Am. J. Cardiol. – 2000.– Vol.85, №10. – P.1207-1211. – Библиогр.: с. 1211 (30 назв.).

61. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw [et al.]. –Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol.345, №12. – P.861–869. –Библиогр.: с. 1868–1869 (34 назв.).

62. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials / Y. Chen, H. Wang, Y. Lu [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Medicine. – 2015. – Vol.13, №10. –doi 10.1186/s12916-014-0261-8.– Библиогр.: с. 10–12 (50 назв.).

63. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms / E. Vizzardì, S. Nodari, G. Caretta [et al.]. – Текст : непосредственный // The American Journal of the Medical Sciences. – 2014. – Vol.347, №4. – P. 271–276. – Библиогр.: с. 275–276 (35 назв.).

64. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, R.A. Nishimura, P. Sorajja [et al.]. – Текст :непосредственный // Circ Heart Fail. – 2010. – №3. – P. 588–595. – Библиогр.: с. 594–595 (42 назв.).

65. Ezekowitz, J.A Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials / J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister. – Текст :

непосредственный // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P.469–477. – Библиогр.: с. 476–477 (40 назв.).

66. Funder, J.W. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine / J.W. Funder. - Текст : непосредственный // *Integr. Blood Press. Control.* – 2013. – Vol.6. – P.129–138. – Библиогр.: с. 137 (35 назв.).

67. Grinstead, W.C. The myocardial renin-angiotensin system: existence, importance and clinical implications / W.C. Grinstead, J.B. Young. – Текст : непосредственный // *Am. Heart J.* – 1992. – Vol.123. – P.1039–1045. – Библиогр.: с. 43–45 (69 назв.).

68. Heart Transplantation With Donation After Circulatory Death / P. Niederberger, E. Farine, M. Raillard [et al.]. – Текст : электронный // *Circulation.* – 2019. - Vol.12, №4. –P.12. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE> (даты обращения 02.03.2019).

69. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation In-Depth State-of-the-Art Review / J. Stehlik, J. Kobashigawa, S.A. Hunt [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 2018. – Vol.137, №1. – P.71–87. – Библиогр.: с. 84–87 (104 назв.).

70. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme / M.R. Macdonald, M.C. Petrie, F. Varyani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol.29. – P.1377–1385. – Библиогр.: с. 1384–1385 (21 назв.).

71. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. –Текст : непосредственный / X. Li, Y. Qi, Y. Li [et al.]. // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol.6. – P.156–165. – Библиогр.: с. 164–164 (38 назв.).

72. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure / M. Cicoira, A. Rossi, S. Vonafranceschi [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol.10. – P.403–411. – Библиогр.: с. 410–411 (34 назв.).

73. Influence of Angiotensin-Type1-Receptor Antibodies in Chronic Vascular Injury on Heart Transplant Patients / L. Borgese, L. Potena, E. Resciniti [et al.]. – Текст : непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2015. – №34(4). – P. 99–100.
74. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction / S.L. Kristensen, L. Kober, P.S. Jhund [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2015 – Vol.131, №1. P.43–53. – Библиогр.: с. 52–53 (24 назв.).
75. Investigators T. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.]. –Текст : непосредственный // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.370. – P.1383–1392. –Библиогр.: 1391–1392 (36 назв.).[46]
76. Kazik, A. Management of diastolic heart failure // A. Kazik, K. Wilczek, L. Polonski. –Текст : непосредственный // Cardiol. J. – 2010. – Vol.17. – P.558–565. – Библиогр.: с. 564–565 (25 назв.).
77. Lázaro, S. Hypertension After Heart Transplantation: Predictive Factors and Number and Classes of Drugs for Its Management / S.Lázaro. – Текст : непосредственный // Transplantation Proceedings. – 2008. – №40 (9). – P. 3051–3052.– Библиогр.: с. 3052 (5 назв.).
78. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) / F. Zannad, F. Alla, B. Dousset [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P.2700–2706. – Библиогр.: с. 2706 (40 назв.).
79. Long-term results of intensified, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided treatment in elderly patients with heart failure: five-year follow-up from TIME-CHF / S. Sanders-van Wijk, M. T. Maeder, F. Nietlispach [et al.]. –Текст : непосредственный // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol.7, №1. – P. 131–139. – Библиогр.: с. 137–139 (36 назв.).
80. Lund, L.H. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016 / L.H. Lund. –

Текст : непосредственный // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Vol.35, №10. – P. 1158–1169. – Библиогр.: с. 1169 (9 назв.).

81. MacFadyen, R.J. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients // R.J. MacFadyen, C.S. Barr, A.D. Struthers. – Текст : непосредственный // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol.35. – P.30–34. – Библиогр.: с. 34 (27 назв.).

82. Marney, A.M. Aldosterone and end-organ damage / A.M. Marney, N.J. Brown. – Текст : непосредственный // Clin. Sci. (Lond). – 2007. – Vol.113. – P.267–278. – Библиогр.: с. 275–278 (130 назв.).

83. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction / A. Borbely, Z. Papp, I. Edes. – Текст : непосредственный // Pharmacol Rep. – 2009. – Vol.61. – P. 139–145. – Библиогр.: с. 144–145 (46 назв.).

84. Nagarajan, V. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: An update / V. Nagarajan, M. Chamsi-Pasha, W.H.W. Tang. – Текст : непосредственный // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2012. – Vol.79, №9. – P. 631–639. – Библиогр.: с. 638–639 (45 назв.).

85. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes / M. Senni, W.J. Paulus, A. Gavazzi [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2014. – Vol.35, №40. – P.2797–2815. – Библиогр.: с. 2811–2811d (179 назв.).

86. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2003. – Vol.108, №3. – P.275–281. – Библиогр.: с. 281 (25 назв.).

87. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschope. – Текст :

непосредственный // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.62. – P.263–271. – Библиогр.: с. 269–271 (97 назв.).

88. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschope. – Текст : непосредственный // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.62. – P.263–271. – Библиогр.: с. 269–271 (97 назв.).

89. Pieske, B. Impact of diabetes and hypertension on the heart / B. Pieske, R. Wachter. – Текст : непосредственный // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol.23. – P.340–349. – Библиогр.: с. 347–349 (84 назв.).

90. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group / G.L. Bakris, M. Williams, L. Dworkin [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Kidney Dis. – 2000. – Vol.36, №3. – P.646–661. – Библиогр.: с. 658–661 (97 назв.).

91. Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone / A.M. Shah, B. Claggett, N.K. Sweitzer [et al.]. – Текст : непосредственный // Home Circulation: Heart Failure. – 2015. – Vol. 8, №6. – P. 1052–1058. – Библиогр.: с. 1057–1058 (26 назв.).

92. Prognostic significance of heart rate and its long-term trend in cardiac transplant patients / E. Barge-Caballero, J. Jiménez-López, S. Chávez-Leal [et al.]. – Текст : непосредственный // Revista Espaniola de Cardiology. – 2015. – №68. – P. 943–950. – Библиогр.: с. 949–950 (32 назв.).

93. Progression of coronary atherosclerosis after heart transplantation on electron-beam computed tomography / F.D. Knollmann, F. Stühmer, H. Lehmkuhl [et al.]. – Текст : непосредственный // Academic Radiology. – 2009. – Vol.16. – P.194–199. – Библиогр.: с. 199 (23 назв.).

94. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in

patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction / A.S. Desai, E.F. Lewis, R. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol.162. – P.966–972. – Библиогр.: с. 971–972 (38 назв.).

95. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Journal of Echocardiography.* – 2009. – Vol.10, №2. – P.165–193. – Библиогр.: с. 189–193 (179 назв.).

96. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol.29, №4. – P.277–314. – Библиогр.: с. 307–314 (238 назв.).

97. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial / M.A. Pfeffer, B. Claggett, S.F. Assmann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 2015. – Vol.131. – P.34–42. – Библиогр.: с. 41–42 (48 назв.).

98. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans / M. Epstein, R. Loutzenhiser, E. Friedland [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Clin Invest.* – 1987. – Vol.79, №3. – P.738–745. – Библиогр.: с. 744–745 (44 назв.).

99. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension / C.G. Brilla, R. Pick, L.B. Tan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circ. Res.* – 1990. – Vol.67, – P.1355-1364. – Библиогр.: с. 1363–1364 (45 назв.).

100. Sabbadin, C. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation / C. Sabbadin, L.A. Calò, D. Armanini. – Текст : непосредственный // *G. Ital. Nefrol.* – 2016. – Vol.33Suppl, №66. – P.33. – URL: https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A33VS66_00232_12.pdf (дата обращения 28.02.2019).

101. Schmauss, D. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments / D. Schmauss, M. Weis. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. – P.2131–2141. – Библиогр.: с. 2138–2141 (130 назв.).
102. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes / M. Epstein, G.H. Williams, M. Weinberger [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol.1 – P. 940–951. – Библиогр.: с. 949–951 (50 назв.).
103. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction / F.Edelmann, A. Tomaschitz, R. Wachter [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol.33 – P.203–212. – Библиогр.: с. 211–212 (41 назв.).
104. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes / J.I. Davie, M. Band, A. Morris [et al.]. – Текст : непосредственный // *Diabetologia*. – 2004. – Vol.47. – P.1687–1694. – Библиогр.: с. 1693–1694 (36 назв.).
105. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T.M. MacDonald, S. Morant [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2015. – Vol.386. – P. 2059–2068. – Библиогр.: с. 2068 (22 назв.).
106. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging / F. Buendia-Fuentes [et al.]. – Текст : непосредственный // *Transplantation Proceedings*. – 2011. – №43. – P. 2247–2248. – Библиогр.: с. 2248 (5 назв.).
107. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). – Текст : непосредственный // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol.316, №23. – P.1429–1435. – Библиогр.: с. 1435 (13 назв.).
108. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, R.P. Bain, R.D. Rohde. – Текст :

непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol.329, №20. – P.1456–1462. – Библиогр.: с. 1462 (34 назв.).

109. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol.341, №10. – P.709–717. – Библиогр.: с. 716–717 (44 назв.).

110. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies / K. Dahal, S. Kunwar, J. Rijal [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol.28, №11. – P. 1376–1385. – Библиогр.: 1384–1385 (31 назв.).

111. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure / R.D. Yusen, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2015. – Vol.34. – P.1244–1254. – Библиогр.: с. 1254 (9 назв.).

112. Tissue advanced glycation end products are associated with diastolic function and aerobic exercise capacity in diabetic heart failure patients / S. Willemsen, J.W. Hartog, Y.M. Hummel [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol.13. – P.76–82. – Библиогр.: с. 81–82 (25 назв.).

113. Treatment with a Statin or Spironolactone is Associated with a Reduced Risk for Primary Graft Dysfunction and Mortality / Y. Peled, E. Ram, D. Freimark [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2019. – Vol.38. – P. 295–296.

114. Vallotton, M.B. The renin-angiotensin system / M.B. Vallotton. – Текст : непосредственный // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1987. – Vol.8. – P.69–74. – Библиогр.: с. 74 (31 назв.).

115. Van Heerebeek, L. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction / L. Van Heerebeek, A. Somsen, W.J. Paulus. – Текст : непосредственный // *Curr. Diab. Rep.* – 2009. – Vol.9. – P.79–86. – Библиогр.: с. 85–86 (49 назв.).

116. Weber, K.T. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure / K.T. Weber, D. Villarreal. – Текст : непосредственный // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol.71. – P. A3–A11. – Библиогр.: с. A10–A11 (53 назв.).
117. Weber, K.T. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system / K.T. Weber, C.G. Brilla. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 1991. – Vol.83, №6. – P.1849–1865. – Библиогр.: с. 1863–1865 (109 назв.).
118. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? / G.I. Galasko, A. Lahiri, S.C. Barnes [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol.26, №21. – P.2269–2276. – Библиогр.: с. 2275–2276 (32 назв.).
119. Zannad, F. Aldosterone and heart failure / F. Zannad. – Текст : непосредственный // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol.16 Suppl N.– P.98-102. – Библиогр.: с. 101-102 (33 назв.).
120. Zimmer, R.J. Transplant Coronary Artery Disease / R.J. Zimmer, M.S. Lee. – Текст : непосредственный // *JACC: Cardiovascular Interventions.* – 2010. – №3(4). – P. 367–377. – Библиогр.: с. 375–377 (99 назв.).