

Нейрогуморальна корекція в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю



На XIX Національному конгресі кардіологів України прозвучала доповідь завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук, професора Тетяни Володимирівни Колесник «Нейрогуморальна корекція у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю». Доповідач зупинилася на сучасних уявленнях про патогенез хронічної серцевої недостатності (ХСН) та обґрунтувала показання до застосування основних класів нейрогуморальних регуляторів, які мають доведену здатність зменшувати смертність та потребу в госпіталізації.

— У 1991 році Юджин Браунвальд запропонував концепцію серцево-судинного континууму, чим започаткував єдиний погляд на такі проблеми, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемії, з погляду їх

впливу на прогресування атеросклеротичного процесу, ремоделювання міокарда та судин і виникнення кардіоваскулярних ускладнень. На всі ланки серцево-судинної патології — від початкових змін до ускладнень — впливає гіперактивність симпатико-адреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС). З урахуванням цього нейрогормональними регуляторами можна вважати блокатори β-адренорецепторів (ББ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (рис. 1).

Докази найвищого рівня щодо здатності знижувати ризик смерті й ускладнень наявні лише в 3 класів препаратів — ІАПФ, ББ та АМР (табл. 1).

Роль ангіотензину II відома давно, нині уточнюються його локальні впливи й особливості взаємодії з різними типами рецепторів. Результати дослідження CONSENSUS уперше продемонстрували, що на виживання пацієнтів із ХСН впливає рівень

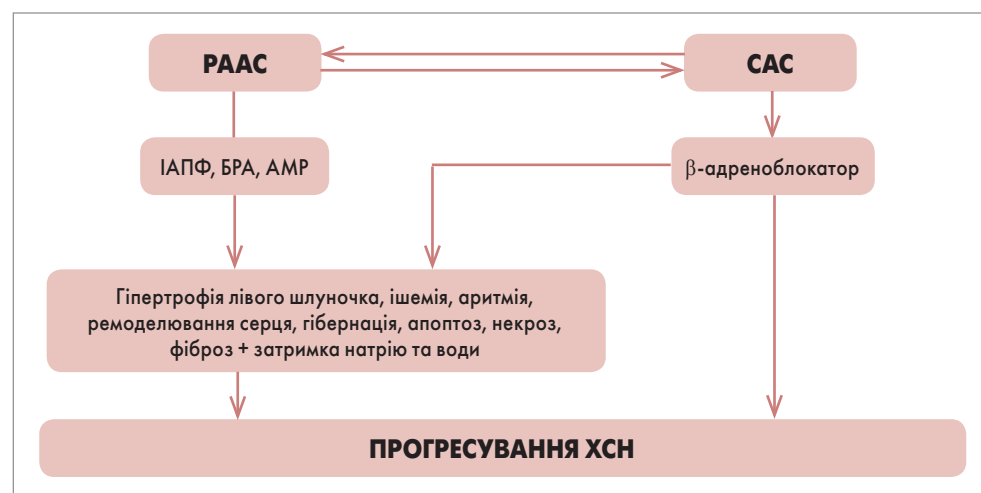


Рис. 1. Нейрогормональна модель патогенезу ХСН і точки прикладання нейрогормональних модуляторів

Таблиця 1. Препарати, які знижують ризик смерті та госпіталізації при ХСН			
Клас	Показання	Докази	
		клас	рівень
ІАПФ	ХСН I-IV ФК за NYHA; при II-IV ФК за NYHA у поєднанні з ББ та АМР	I	A
БРА	ХСН I-IV ФК за NYHA в разі непереносимості ІАПФ	IIa	A
ББ	ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% для зниження ризику смерті разом з ІАПФ (БРА) та АМР	I	A
Івабрадин	ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% із синусовим ритмом та ЧСС >70/хв при непереносимості ББ	IIa	C
АМР	ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% для зниження ризику смерті разом з ІАПФ (БРА) і ББ	I	A

Примітки: ФК — функціональний клас; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ЧСС — частота серцевих скорочень.

не тільки ангіотензину II, а й альдостерону (Swedberg K. et al., 1990). Аналіз, проведений у рамках дослідження SAVE, продемонстрував, що рівні альдостерону тісно пов'язані із СН та комбінованою кінцевою точкою, яка включала інфаркт міокарда (ІМ), тяжку застійну СН та серцево-судинну смерть (Vantrimpont P. et al., 1998).

Альдостерон не лише затримує натрій і воду та посилює екскрецію калію і магнію, а й контролює в організмі агрегацію тромбоцитів, утворення супероксиду, ріст судинних лейоміоцитів та міоцитів, посилює продукцію колагену, інгібітора-1 активатора плазміногену, ендотеліну-1, вазопресину, а також зумовлює додаткову активацію САС та аномальну вазоконстрикцію. Синтез та активація альдостерону можуть здійснюватися системно і місцево. Системна секреція забезпечує наперед вазоконстрикторні механізми, натомість локальна запускає процеси ремоделювання та відкладання колагену, що спричиняє різні патологічні зміни й ускладнення.

Усі негативні ефекти альдостерону реалізуються через систему мінералокортикоїдних рецепторів, що присутні практично в усіх тканинах — епітелії ниркових каналців, кишечнику, ендотелії, лейоміоцитах судин, у серці, легенях, нервовій системі. Дослідження та розробка АМР розпочалися 1957 року, коли було відкрито спіронолактон. Три

десятиліття по тому стали досліджувати еплеренон. Здатність альдостерону збільшувати смертність хворих на ХСН, навіть за умов тривалого застосування ІАПФ/БРА, та зниження рівня летальності при додаванні до терапії АМР доведені результатами досліджень RALES (1999), EPHEUS (2003) та EMPHASIS-HF (2011).

Еплеренон — епоксидна сполука з періодом напіввиведення 4–6 год, що метаболізується в печінці через систему цитохрому P450. Молекула має високу селективність до мінералокортикоїдних рецепторів та низьку афінність до андрогенових і прогестеронових рецепторів, що мінімізує побічні ефекти, притаманні спіронолактону. Ефективність еплеренону підтверджена результатами досліджень EPHEUS та EMPHASIS-HF. У першому з них, що включало пацієнтів після гострого ІМ з ФВ ЛШ <30%, у порівнянні з монотерапією додавання еплеренону до ІАПФ/БРА більш ефективно знижувало смертність та ризик ускладнень, зокрема раптової серцевої смерті (РСС) на 33%, госпіталізації з приводу СН на 27%, смерті від усіх причин на 21%, серцево-судинної смерті та потреби в госпіталізації на 21% (Pitt B. et al., 2003, 2006). Дослідження EMPHASIS-HF включало 2737 пацієнтів із ХСН II ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) з ФВ ЛШ ≤35%, які застосовували ІАПФ та ББ у поєднанні з еплереноном у дозі 25 мг/добу,

Еплепрес
еплеренон 25 та 50 мг

Збережи крихку рівновагу!

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
РПЛ: UA/14816/01/01 та ІПД: UA/14816/01/01 від 13.01.2016

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

через 4 тиж – 50 мг/добу або плацебо. Дослідження було припинене дочасно, оскільки воно чітко показало перевагу еплеренону – через 21 міс ризик смерті зменшився на 13%; частота госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань на 7%. Частота виникнення гінекомастії та ниркової недостатності при використанні еплеренону не відрізнялася від такої в групі плацебо, а частота гіперкаліємії >5,5 ммоль/л лише на 4,6% перевищувала відповідний показник у групі плацебо (Zannad E. et al., 2011).

Для з'ясування впливу АМР на РСС у пацієнтів із симптомною СН і ФВ ЛШ ≤35% у 2018 році проведено метааналіз (n=10 443). Встановлено суттєве зменшення ризику на фоні терапії в порівнянні з прийомом плацебо (0,76 (0,65-0,89); p=0,001), що відповідає зниженню ризику РСС на 23%. Максимальна різниця між групами відзначалася через 2 роки спостереження. Важливо, що цей ефект виявлено в усіх включених дослідженнях, він істотно не змінювався після коригування базових показників та мав місце в пацієнтів із різними причинами СН і ФК за класифікацією NYHA (Rossello X. et al., 2018).

На ринку України є багато різних препаратів еплеренону, в тому числі вітчизняний препарат **Еплепрес** (АТ «Київський вітамінний завод»). Результати аналізу C_{max} та AUC₀₋₁ засвідчили

Таблиця 2. Класифікація ББ		
Покоління	Вплив на рецептори	Приклади препаратів
Перше	Неселективні (β ₁ і β ₂)	Пропранолол
Друге	Селективні (β ₁)	Метопролол, бісопролол, атенолол, бетаксолол
Третє	Селективні чи неселективні з додатковими властивостями: β ₁ -блокада, вазодилатація, антиоксидантна дія	Карведилол, небіволол

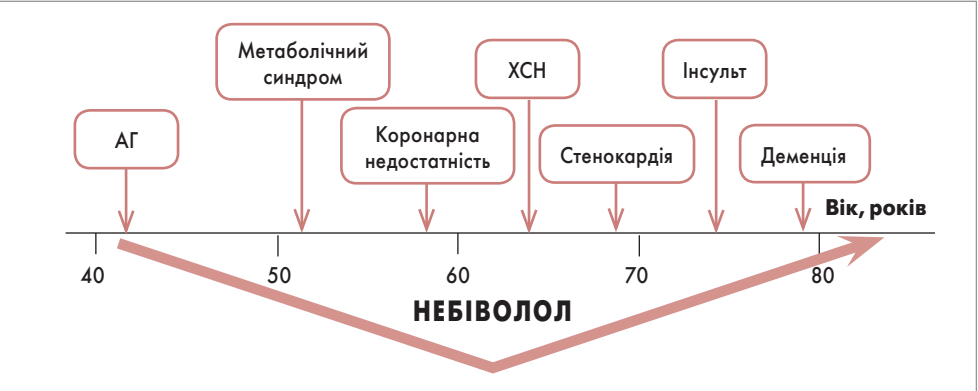


Рис. 2. Багатогранність впливу небівололу на кардіоваскулярну систему в пацієнтів різного віку

його біоеквівалентність оригінальному лікарському засобу. Еплепрес випускається у вигляді таблеток, вкритих оболонкою, у двох дозуваннях – 25 та 50 мг.

Окрім РААС, слід обов'язково контролювати САС шляхом призначення ББ, насамперед третього покоління (табл. 2). Карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат та небіволол можна призначати для лікування стабільної ХСН (II-IV ФК за NYHA) ішемічної та неішемічної етіології (Hunt S. et al., 2005; Swedberg K. et al., 2005).

Небіволол – це рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR

(D-небіволол), що забезпечує конкурентну та селективну блокаду β₁-адренорецепторів, та RSSS (L-небіволол), що має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/окисом азоту (NO). Нейрогуморальні ефекти полягають у зниженні активності реніну крові на 52%, альдостерону на 29%, а також у підвищенні NO та його метаболітів (McNeely W., 1999).

Спостереження впродовж 32 міс за 1369 пацієнтами із СН II-III ФК за NYHA і зниженою ФВ ЛШ показали зменшення загальної смертності та частоти госпіталізації на 14% у порівнянні

з плацебо (Flather M. et al., 2005). При призначенні небівололу пацієнтам після ІМ зі стабільною стенокардією, цукровим діабетом 2 типу та СН II ФК за NYHA частота і тяжкість нападів стенокардії зменшилися на 78,6%, рівні тригліцеридів крові – на 29% (Terplakov A. et al., 2005). При порівнянні ефективності однорічної терапії небівололом, карведилолом та метопрололу сукцинатом у пацієнтів після гострого ІМ з ФВ ЛШ ≤45% встановлено, що частота серцево-судинних ускладнень була нижчою за умов лікування небівололом у порівнянні з метопрололу сукцинатом, але однаковою в порівнянні з карведилолом (Ozaydin M. et al., 2016). Небіволол має низку переваг при супутній АГ, метаболічному синдромі, ХСН, коронарній недостатності, стенокардії, інсульті та деменції (рис. 2).

На ринку України небіволол представлений препаратом **Небівал** (АТ «Київський вітамінний завод»), що випускається у вигляді таблеток по 5 мг.

Отже, застосування еплеренону та небівололу при ХСН є патогенетично обґрунтованим і має достовірну доказову базу щодо зменшення ризику смертності, серцево-судинних ускладнень та декомпенсації ХСН.

Підготувала **Ольга Корольок**



АНОНС

Українська військово-медична академія
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Кафедра інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря

4-5 квітня, м. Київ

Місце проведення: актову зала клубу ГВКМЦ ГВКГ (вул. Госпітальна, 18).

Науково-практичні напрями

- Особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики, лікування, профілактики при вірусних та бактеріальних інфекціях
- Синдроми та симптоми інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря
- Антибактеріальні, протівірусні препарати
- Імунопрофілактичні засоби
- Профілактичні засоби, дезінфекційна та стерилізаційна апаратура
- Діагностичне обладнання, діагностикуми
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час
- Інфекційні захворювання у військовослужбовців

Оргкомітет

Науково-організаційні питання: Володимир Іванович Трихліб, тел.: +380 (67) 500-42-76; e-mail: v.tryhleb@gmail.com
Організаційні питання: Павло Сергійович Карпінський, тел.: +380 (98) 210-91-02; e-mail: pavel89karpinskiy@gmail.com



ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у IX науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та профілактика серцевої недостатності у коморбідних пацієнтів: роль інноваційних стратегій»

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Сучасні методи візуалізації серця та судин при серцевій недостатності
 - Особливості клінічного перебігу ХСН у пацієнтів з різними видами коморбідної патології
 - Актуальні питання лікування пацієнтів з ХСН та супутніми патологічними станами
 - Профілактика серцевої недостатності: нові дані
 - Кардіохірургічна секція
 - Конкурс молодих вчених
- Заявки на конкурс молодих вчених приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com (з поміткою «на Серцеву недостатність» до 20.03.2019 р.)

РЕЄСТРАЦІЯ 11 квітня – з 8.30 до 15.00 (матеріали, сертифікат)

ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ

дає право на безкоштовне отримання пакета учасника (матеріали, обід, сертифікат)

Як попередньо зареєструватися?

1. Скачати анкету на сайті www.strazhesko.org.ua в розділі «Конференція з серцевої недостатності»
2. Заповнити анкету
3. Надіслати заповнену анкету на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
4. Отримати підтвердження від оргкомітету

Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22
Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua