

A 3D wireframe model of a human heart, rendered in red lines. The model shows the complex structure of the heart, including the ventricles and major vessels. The lines are dense and follow the contours of the heart, creating a mesh-like appearance. The heart is positioned in the center of the frame, with its major vessels extending outwards. The background is a solid light gray, providing a clear contrast for the red wireframe.



1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020, Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

[illegible][illegible]

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Більше ніж просто метаболічний синдром: погляд патофізіолога та кардіолога

Метаболічний синдром (МС): які підходи до лікування є найбільш ґрунтованими з наукового погляду? На які фактори ризику слід впливати, щоб запобігти порушенням з боку серцево-судинної системи, нирок? Чому результати лікування деякими антигіпертензивними препаратами (АГП) серед чоловіків і жінок суттєво відрізняються?



Л.М. Яковлева



В.С. Негібін

Тематична дискусія, присвячена обговоренню наслідків МС і стратегій профілактики серцево-судинних подій (ССП), відбулася 22 вересня в рамках XXII Національного конгресу кардіологів України. До майстер-класу долучилися кардіолог і патологіолог: професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева та старший науковий співробітник відділу молекулярної та загальної патології ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Сергійович Негібін.

На прикладі гіпотетичного клінічного сценарію, що узагальнив типові ситуації зі щоденної практики лікаря, експерти виокремили важливі нюанси та навели останні доказові дані щодо обрання АГП.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 52 роки, бухгалтер.

Звернулася зі скаргами на помірний головний біль у потиличній ділянці, помірну задишку під час фізичного навантаження (пов'язує з надмірною масою тіла).

Анамнез. Понад 5 років знає про стійке підвищення артеріального тиску (АТ): 146/156/100-106 мм рт. ст., що свідчить про наявність артеріальної гіпертензії (АГ) II ст. Систематично АГП не застосовує. Не курить. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – 3,2 ммоль/л, атерогенних фракцій ліпопротеїнів – 5,6 ммоль/л.

Результати додаткових обстежень: індекс маси тіла (ІМТ) – 38 кг/м² (ожиріння II ст.), окружність талії – 110 см; швидкість клубочкової фільтрації – 72 мл/хв/1,73 м², альбумін сечі – 280 мг/добу; калій – 5,2 ммоль/л; рівень глюкози натще – 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,0 ммоль/л (предіабет); ехокардіографія: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) – 118 г/м², об'єм лівого передсердя – 22 мл/м²; ультразвукове дослідження сонних артерій – показники в межах норми; комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – CaScore 0; NT-proBNP – 100 пг/мл; тест зі 6-хвилинною ходьбою – 450 м, дані інших досліджень – у межах норми.

Діагноз. Гіпертонічна хвороба II стадії II ст. (хронічна хвороба нирок (ХХН) II ст., гіпертрофія ЛШ), ожиріння II ст. за абдомінальним типом, предіабет.

За шкалою SCORE2 ризик фатальних / нефатальних ССП протягом найближчих 10 років у пацієнтки є високим – 9%.

Наскільки значимим фактором ризику є надмірна маса тіла в контексті ССП?

Лариса Миколаївна зауважила, що в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC), 2021) із профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) та в заяві Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА) щодо попередження кардіоваскулярних розладів у пацієнтів з ожирінням фокусується увага на зв'язку ожиріння й підвищення ймовірності розвитку ССЗ. При збільшенні ІМТ на 5 кг/м² у пацієнтів з АГ цей ризик зростає на 10%, геморагічного інсульту – на 49%. Також за наявності надмірної маси тіла суттєво збільшується частота венозної тромбоемболії, серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь (ФП), стенозу аортального клапана.

Згідно з останніми уявленнями, абдомінальна жирова тканина розглядається як паракринний орган: її дисфункція супроводжується порушенням регуляції секреції адипонектину, дисбалансом прозапальних проатерогенних та протизапальних і чутливих до інсуліну адипокінів (Frigolet M.E. et al., 2013). Активується синтез компонентів тканинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в адипоцитах, збільшується рівень циркулюючих компонентів системної РААС.

Василь Сергійович нагадав, що відомим експериментом є робота D.J. Campbell (1985), в якій оцінювали рівень ангіотензину II в артеріальній та венозній крові. Очікували, що його концентрація у венозній крові буде нижчою або зрівняною з такою в артеріальній; виявилось, що рівень ангіотензину II у венозній крові є вищим. Цей парадокс, що не одразу потрапив у фокус зору науковців, наразі вважається першим експериментальним доказом тканинної продукції ангіотензину II. Крім того, в тканинах діють інші ферменти (не ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), а катепсин G, катепсин D, хімаза, амінопептидази). Наявність альтернативних ферментів ставить під сумнів результативність дії класичних інгібіторів АПФ (ІАПФ).

Тканинна РААС суттєво впливає на рівень циркулюючих компонентів РААС, зокрема на ангіотензин II. Саме тому, незважаючи на блокування системної РААС, тканини (зокрема, жирова) зумовлюватимуть підвищення рівня ангіотензину II, що впливатиме на концентрацію інсуліну й інсулінорезистентність (ІР) периферичних тканин, збільшуватиме об'єм циркулюючої крові, посилюватиме активність проатерогенних факторів, відтак, підвищуватиметься й ударний об'єм серця, з'явиться гіпертрофія міокарда ЛШ із діастолічною дисфункцією.

Безсумнівно, ожиріння – потужний чинник впливу на рівень циркулюючих компонентів РААС.

Як зазначила професор Л.М. Яковлева, в заяві АНА щодо профілактики ССП у пацієнтів з ожирінням (Powell-Wiley T.M. et al., 2021) наголошується про те: збільшення ІМТ більшою мірою асоціюється з розвитком СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ), ніж

зі зниженою. Також у документі містяться результати метааналізу A. Pandey та співавт. (2017), які свідчать, що надмірна маса тіла / ожиріння – це незалежний і досить потужний фактор ризику появи СН зі збереженою ФВ (38% за наявності надмірної маси тіла, 56% – у разі ожиріння I ст.).

Водночас у роботі W. Pommer (2018) йдеться про те, що ожиріння є незалежним фактором ризику появи ХХН. Метаболічні ефекти різних адипокінів (лептин, резистин, вісфатин) та зниження продукції адипонектину створюють умови для гемодинамічних і структурних уражень нирок за рахунок ІР, підвищення рівня інсуліну в крові, активації РААС, оксидативного стресу й мікрозапалення. Дослідник продемонстрував гістологічні особливості нефропатії, асоційованої з ожирінням: фокально-сегментарний гломерулосклероз, тубуло-інтерстиціальний фіброз, а також зробив висновок, що блокатори РААС здатні запобігати розвитку нефропатії при ожирінні завдяки впливу на ендотеліальну дисфункцію та асоційований з нею тубулоінтерстиціальний фіброз.

У пацієнтки М. з вищепри описаного клінічного випадку за шкалою KDIGO для оцінки комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності (ТНН) і серцево-судинних ускладнень ризик помірний, що передбачає медикаментозне втручання. Ймовірність СН, ФП, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ХХН/ТНН у пацієнтки М. підвищена.

Призначено:

- двокомпонентну антигіпертензивну терапію – комбінацію валсартану й гідрохлортиазиду 80 мг/12,5 мг (Діокор 80);
- розувастатин 10 мг (Клівас 10);
- метформін (Еутірокс®) 500 мг (за рекомендацією ендокринолога).

Чому як АГП варто призначити саме валсартан?

Лариса Миколаївна наголосила, що дослідження VALUE довело те, що валсартан ефективніше знижує АТ і частоту серцево-судинних ускладнень (фатального / нефатального інсульту, інфаркту міокарда, госпіталізації щодо СН тощо), а також ЦД порівняно з амлодіпіном. Накопичено переконливі дані про здатність валсартану впливати на ІР у пацієнтів з АГ, підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну.

G.H. Goossens і співавт. (2012) довели, що в хворих на ЦД 2 типу валсартан зменшує розміри адипоцитів та експресію маркерів макрофагальної інфільтрації жирової тканини, збільшує швидкість кровотоку й підвищує рівень адипонектину в плазмі крові, нормалізує співвідношення адипонектину і лептину. P.A. Thurnann, P. Kenedi та співавт. (1998) установили, що валсартан сприяє регресу гіпертрофії міокарда ЛШ.

Наявні дані, що підтверджують нефропротекторний вплив валсартану. G. Viberti та співавт. (2002) у дослідженні MARVAL відслідкували, що на тлі терапії валсартаном протягом 24 тиж кількість пацієнтів, у яких вдалося відновити нормоальбумінурію, складала майже 30%, тоді як під час лікування амлодіпіном – лише 14,5%. Під час дослідження KVT (Yasuda T. et al., 2013) порівнювали ефективність традиційної терапії без додавання сартанів (група 1) із традиційною терапією, доповненою прийомом валсартану (група 2). У групі 2 відзначалися уповільнення зниження ниркової функції, відтермінування потреби в замісній нирковій терапії, зменшення ризику ниркових ускладнень майже на 43%.

В.С. Негібін зазначив, що в наукових експериментах використовують т. зв. модель спонтанно гіпертензивних щурів. У 2021 році чеський дослідник Vojtech Krtak вивчав вплив ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на ниркову гемодинаміку при СН у цій популяції щурів. Маркер ефективності ІАПФ – співвідношення ангіотензину I до ангіотензину II; воно було приблизно в 10 разів нижчим у нирковій тканині (порівняно із плазмою).

БРА краще за ІАПФ відновлювали нирковий кровоток і зменшували опір судин у нирках. Лікування БРА (на відміну від ІАПФ) запобігає нирковій гіперперфузії та циркуляторній гіпоксії у щурів із СН. Отже, досягти покращення кровообігу за допомогою БРА можна в усіх тканинах, де наявна тканинна РААС.

Гендерні відмінності в ефективності АГП – це гіпотеза чи науково підкріплений факт?

Для висвітлення цієї теми Лариса Миколаївна навила дані деяких випробувань.

Популяційне дослідження (Hudson M., Rahme E. et al., 2007), до якого залучили майже 20 тис. пацієнтів, госпіталізованих з приводу хронічної СН (ХСН), дозволило зробити декілька цікавих висновків:

- етіологічні фактори ХСН відрізнялися залежно від статі: в жінок вагомішу роль відігравала АГ, у чоловіків – ішемічна хвороба серця;
- ІАПФ добре зарекомендували себе в лікуванні чоловіків із ХСН;
- у жінок із ХСН краще спрацювали сартани;
- зафіксовані гендерні відмінності у відповіді на лікування дослідники пояснили різною етіологією ХСН та ймовірними генетичними особливостями, зокрема щодо гена ACE2.

С. Danielson і співавт. (2020) порівняли ефективність лікування чоловіків і жінок із СН зі зниженою ФВ. До спостереження залучили майже 104 тис. учасників. При призначенні ІАПФ зафіксували зниження ризику рівня смертності від усіх причин у чоловіків, але

Продовження на стор. 22.

Більше ніж просто метаболічний синдром: погляд патофізіолога та кардіолога

Продовження. Початок на стор. 21.

не в жінок; схожа тенденція простежувалася й щодо смертності/госпіталізації з приводу СН. «Позитивні ефекти інгібіторів РААС помітніші в чоловіків», – резюмували науковці.

Вчені з Канади і США D. Ко, Р. Azizi та співавт. (2019) виокремили групу пацієнтів віком понад 65 років, котрі перенесли ІМ (≈59 тис.) й оцінили ефективність терапії ІАПФ і БРА. Встановлено, що сартани є дієвішими (порівняно з ІАПФ) щодо запобігання серцево-судинній смерті, повторному ІМ і нестабільної стенокардії у жінок.

Що може слугувати достовірним поясненням гендерних розбіжностей в ефективності АГП?

Василь Сергійович зазначив, що існує таке явище, як алейний поліморфізм. Це не хвороба і не мутація, а феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції, а також генетичну індивідуальність кожної людини. Виявлено понад 60 млн поліморфізмів (≈2000 варіантів кожного гена).

Відмінності мутації від алейного поліморфізму гена наведено в таблиці.

Таблиця. Мутація та алейний поліморфізм гена: ключові відмінності		
Значення	Мутація	Варіація
Популяційно-генетичне	Зустрічається рідко (частота мутантного алейна не перевищує 1%)	Широко розповсюджене (частота зміненого алейна – від 1 до 75%)
Фізіологічне	Немає	Забезпечує генетичну гетерогенність популяції, генетичне підґрунтя конституції людини
Біохімічне	Чинить потужний вплив на активність білків	Певною мірою змінює активність білків
Патофізіологічне	Зумовлює розвиток захворювання (моногенна патологія)	Впливає на ймовірність розвитку захворювання (полігенна патологія)
Діагностичне	Дозволяє підтвердити діагноз спадкового захворювання	Дозволяє оцінити схильність до появи захворювання, його тяжкості й ефективності терапії

Останнім часом значні кошти вкладаються у вивчення алейних поліморфізмів у розрізі професійної орієнтації (космічні програми, спорт тощо). Не залишається осторонь й фармакологія, адже гени поліморфізми часто корелюють з певними нозологіями, відповіддю на лікування, спрощують підбір препаратів.

АГ – полігенне захворювання, схильність до якого формується за рахунок різних поліморфізмів (рис.).

Якщо говорити про поліморфізми гена АПФ, їх нараховують більш ніж 120. Найвідоміший – rs1799752, інсерційно-делеційний поліморфізм. Це вставка (інсерція, І) або втрата



Рис. Артеріальна гіпертензія як полігенне захворювання

(делеція, D) Alu-повтору в положенні 287, що спричиняє підвищення експресії гена ACE й збільшення концентрації АПФ у крові й тканинах.

У пацієнтів із D/D-генотипом концентрація АПФ у плазмі та його активність є високими (ризик ССЗ зростає на 10%), із I/D – підвищеними, із I/I – нормальними. Цікаво, що в спорті особи з D/D-генотипом успішніші як спринтери (швидкість і сила), з I/I-генотипом – як стаєри (витривалість). Дані літератури щодо частоти виявлення D/D-генотипу в жінок різномірні. Вважають, що він зустрічається частіше (від 0,5 до 17%). Гіпотетично саме це може зумовлювати різну відповідь на АГП.

На завершення дискусії спікери зауважили, що в пацієнтів з АГ і факторами ризику (надмірною масою тіла, порушенням толерантності до глюкози, підвищеною концентрацією тригліцеридів, які збільшують ймовірність кардіоваскулярних порушень, патології нирок) призначення сартанів (препарату Діокор від фармацевтичної компанії Asino) забезпечує додаткові переваги в профілактиці ускладнень.

Підготувала **Олександра Марченко**

UA-DIOC-PUB-112021-046

Ю.С. Рудик, д.м.н., завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Застосування β-адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією: невирішені питання

Продовження. Початок на стор. 19.

Тиреоїдні гормони стимулюють експресію, тобто збільшують кількість БАР на кардіоміоцитах і підвищують їхню чутливість. Отже, застосування БАБ при гіпертиреозі є цілком обґрунтованим.

Згідно з міжнародними рекомендаціями низки тиреоїдних асоціацій, БАБ рекомендується призначати всім пацієнтам із симптомами тиреотоксикозу, особливо хворим похилого віку, якщо ЧСС у спокої перевищує 90 уд./хв чи спостерігається супутнє серцево-судинне захворювання. Дозу БАБ слід обирати відповідно до ЧСС.

Однак, як зазначається в низці рекомендацій з лікування синдрому ХСН у хворих з ендокринними порушеннями, застосовувати БАБ у пацієнтів з гіпертиреозом слід з обережністю.

Хронічна гіперфункція ЩЗ може виконувати роль тригера (пускового механізму) СН із високим серцевим викидом. Найнебезпечнішою клінічною ситуацією є т. зв. тиреоїдний шторм – тяжкий гіперметаболічний стан унаслідок тиреоїд-індукованого підвищення чутливості й експресії БАР, що зумовлює різке зростання рецепторної відповіді на ендогенні катехоламіни. Це, своєю чергою, зумовлює формування СН із високим серцевим викидом (серцевий викид може зростати до 300%) і низькою судинною резистентністю, фібриляцією передсердь. Якщо розвивається тиреоїдний шторм у пацієнта

із СН зі зниженою ФВЛШ, призначення БАБ може спричинити зрив компенсації, різке падіння серцевого викиду, гемодинамічну нестабільність та розвиток тяжкої гіпотензії.

Тиреоїдний шторм – тяжкий гіперметаболічний стан з підвищеною експресією та чутливістю БАБ до ендогенних катехоламінів. Є потенційно небезпечною для життя маніфестацією гіпертиреозу. Хоча для лікування цього стану рекомендоване застосування БАБ, можливі дестабілізації СН і зупинка серця. Зустрічається до 2% пацієнтів з гіпертиреозом.

Небезпечність застосування БАБ при тиреоїдному штормі в хворій із ХСН зі зниженою ФВЛШ проілюстрована клінічним випадком. Пацієнтка, 49 років, в анамнезі – гіпертиреоз (хвороба Грейвса). Надійшла до лікарні зі симптомами СН зі зниженою ФВЛШ (ФВ 30%), фібриляцією передсердь, а також з тахікардією із ЧСС 180 уд./хв. Через 2,5 год після введення ландіололу (β₁-селективний БАБ короткої дії, застосовується при тиреоїдному штормі) відбулася зупинка серця з подальшою успішною реанімацією. Згодом після проведеного лікування тиреоїдного шторму та СН пацієнтка була виписана без клінічних наслідків. Цей клінічний випадок наголошує на важливості ретельного моніторингу гемодинаміки пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпертиреозом при застосуванні БАБ, зокрема ландіололу.

Отже, чинні рекомендації свідчать про те, що застосування БАБ у хворих

з гіпертиреозом і СН зі зниженою ФВЛШ потребує ретельного моніторингу гемодинаміки.

Що стосується пацієнтів із СН в еутиреїдному стані, то необхідно враховувати ще один стан, який часто залишається поза увагою лікарів. Йдеться про синдром низького трийодтироніну (Т₃), який характеризується низьким умістом Т₃ реципрокним збільшенням реверсивного Т₃ в сироватці крові за нормальних значень Т₄ і тиреотропного гормону в клінічно еутиреїдних пацієнтів із системними захворюваннями не тиреоїдної етіології. Цей синдром не є проявом чи ознакою гіпотиреозу та свідчить про псевдодисфункцію ЩЗ. Нормальний рівень Т₄ і тиреотропного гормону та низький рівень Т₃, що спостерігається при цьому, свідчать про зниження активності дейодинази, а також про недостатній рівень конверсії тиреоїдних гормонів. Синдром низького Т₃ вважають індикатором несприятливого прогнозу в пацієнтів із СН.

У таких хворих підвищення дози БАБ спричиняє пригнічення активності дейодинази з подальшим зниженням рівня Т₃ та збільшенням розмірів лівого шлуночка, що може зумовити підвищення ризику несприятливого перебігу СН і повторну госпіталізацію.

Отже, пацієнтам із СН необхідно періодично проводити оцінку тиреоїдного статусу. Фінальна глава в історії застосування БАБ у хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і тиреоїдною патологією ще не написана. Необхідні подальші дослідження, включаючи

фармакогенетичні. Однак на сьогодні можна стверджувати, що загалом рекомендації із застосування БАБ у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ поширюються і на пацієнтів із супутньою дисфункцією ЩЗ з урахуванням вищезазначених обмежень.

ВИСНОВКИ

- 1 Висока ЧСС – один з основних механізмів ушкодження за ХСН. БАБ є обов'язковою складовою медикаментозного лікування хворих із СН зі зниженою ФВЛШ.
- 2 Один з найважливіших «життєрятельних» ефектів БАБ пацієнтів із ХСН – зниження ЧСС. Досягнення цільових або максимально переносимих доз БАБ гарантує покращення прогнозу.
- 3 Застосування БАБ у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ і дисфункцією ЩЗ загалом має проводитися відповідно до Практичних рекомендацій із застосування БАБ у хворих із ХСН без тиреоїдної патології.
- 4 Оцінка рівнів гормонів ЩЗ (тиреотропного гормону, Т₃, Т₄) має стандартно проводитися у всіх пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ.
- 5 У хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпотиреозом слід проводити неухильне титрування дози БАБ за ретельного контролю ЧСС.
- 6 У пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпертиреозом при застосуванні БАБ титрування має бути обережним; необхідно ретельно проводити моніторинг гемодинаміки. У хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і синдромом низького Т₃ в разі перевищення добової дози біспрололу (>5 мг) зменшується рівень Т₃ та зростає Т₄ в сироватці крові, зменшується ФВЛШ і може підвищуватися ризик повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, тобто при титруванні дози БАБ у хворих із СН зі зниженою ФВЛШ варто контролювати рівень гормонів ЩЗ, зокрема Т₃.