

ЕПЛЕРЕНОН

# ЗБЕРЕЖІТЬ КРИХКУ РІВНОВАГУ!



## ПОКАЗАННЯ

- Доповнення до стандартного лікування у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності **після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.**
- Доповнення до стандартної оптимальної терапії у пацієнтів із **хронічною серцевою недостатністю II класу** (за класифікацією NYHA) та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 30\%$ ).



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

Перед використанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем  
**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/14816/01/01 та №UA/14816/01/02 від 13.01.2016

# Применение нейрогуморальных модуляторов в лечении пациентов с сердечной недостаточностью: практические рекомендации

Комментарии заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора **Веры Иосифовны Целуйко**

**Р**азработка нейрогуморальной модели развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) является крупнейшим достижением современной медицины, которое имеет огромное практическое значение. В свое время появление нейрогуморальной теории не только позволило ввести  $\beta$ -блокаторы (ББ) наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в схему лечения ХСН, но и способствовало осуществлению дальнейшего поиска в этом направлении. В результате в современные стандарты ведения пациентов с ХСН были включены антагонисты альдостерона (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР). Возможно, в скором времени в нашем распоряжении будет арсенал средств для еще более совершенного контроля нейрогуморальной активации, что значительно изменит прогноз больных ХСН.

Цель данной публикации – рассмотреть место нейрогуморальных модуляторов – ИАПФ/БРА, ББ и АМР в лечении манифестной ХСН (II-IV функционального класса, ФК по NYHA) со сниженной фракцией выброса (СНснижФВ) на современном этапе.

Врачам общетерапевтического профиля не просто разобраться во всех тонкостях лечения пациентов с ХСН, и очень часто перед ними возникают простые, на первый взгляд, вопросы, которые требуют четких и понятных ответов. Рассмотрим эти вопросы и ответы с позиций Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, которые были опубликованы в 2017 году и стали для практических врачей настоящим путеводителем в области ведения пациентов с этим сложным синдромом.

**С какой целью применяют нейрогуморальные модуляторы при СН?**

Нейрогуморальные модуляторы – ИАПФ/БРА, ББ и АМР – назначают с целью уменьшения симптомов СН, снижения частоты госпитализаций по поводу СН и повышения выживаемости.

**Какова последовательность назначения нейрогуморальных модуляторов у пациентов с СНснижФВ?**

Стратегия использования лекарственных средств в лечении пациентов с СНснижФВ (ФВ левого желудочка, ЛЖ <40%) предусматривает в первую очередь совместное назначение ИАПФ и ББ, которые следует титровать в пределах доказательных доз до достижения дозы, которую пациент лучше всего переносит. При непереносимости либо наличии противопоказаний к применению ИАПФ следует назначить БРА. Если на фоне этой терапии наблюдается уменьшение выраженности симптомов СН и повышение ФВ ЛЖ, то дальнейшие назначения не требуются.

В случаях, когда СН остается манифестной, несмотря на прием ИАПФ и ББ, а ФВ ЛЖ составляет  $\leq 35\%$ , следует добавить АМР, титруя в пределах доказательных доз до достижения дозы, которая хорошо переносится.

**$\beta$ -блокаторы**

Применение ББ сегодня является стандартным подходом в ведении пациентов с ХСН. Ключевая роль ряда представителей этого класса препаратов в увеличении продолжительности жизни и снижении частоты госпитализаций пациентов с ХСН, сопровождающейся систолической дисфункцией ЛЖ, обоснована данными доказательной медицины и клиническим опытом. В последние годы применение ББ наряду



с другими нейрогуморальными антагонистами – ИАПФ и БРА – способствовало снижению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 30-50%, а также значимому снижению уровня общей и кардиоваскулярной смертности (J.J. McMurray et al., 2012). Частота назначений ББ пациентам с ХСН в течение последнего десятилетия во всем мире и у нас в стране неуклонно увеличивается, и это означает, что уровень образованности врачей повышается, они понимают задачи, которые предстоит решить в процессе лечения ХСН, и знают способы их решения.

### Кому и когда назначать ББ?

ББ назначаются на амбулаторном этапе лечения в качестве препаратов первой линии практически всем пациентам со стабильным течением мягкой или умеренной систолической СН II-IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ <40%). Начинать терапию ББ следует как можно раньше. Пациенты с тяжелой СН, текущим или недавним обострением также получают пользу от приема ББ, однако в этих ситуациях терапию необходимо начинать под наблюдением специалиста. В стационаре ББ следует начинать использовать после стабилизации состояния, уменьшения застойных явлений и по возможности восстановления эуволемии (идеально – перед выпиской).

### Какие ББ назначать при СН и в каких дозах?

В европейских и украинских рекомендациях в перечень ББ, которые могут применяться при СН, включены бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол (табл. 1).

### В каких случаях прием ББ противопоказан?

Назначение ББ противопоказано пациентам с атриовентрикулярной блокадой 2-3 степени (при отсутствии постоянного водителя ритма); с критической ишемией конечностей; бронхиальной астмой

(относительное противопоказание, поскольку можно использовать кардиоселективные ББ под наблюдением специалиста, если польза превышает возможные риски); с известной аллергической или другой нежелательной специфической реакцией на препарат.

### Как применять ББ?

- Начинать прием ББ следует с низкой дозы в стабильном состоянии.
- Интервалы между двукратным увеличением дозы ББ должны составлять не менее 2 нед (у некоторых пациентов следует титровать дозу медленнее).
- Следует стремиться к достижению целевой дозы (табл. 1); если это невозможно, то к наивысшей переносимой.

**! Помните, что любая доза ББ лучше, чем полное отсутствие терапии ББ.**

- Следует мониторировать сердечный ритм, уровень артериального давления (АД) и клиническое состояние (особенно проявления застойных явлений, массу тела).

### Какие проблемы могут возникнуть во время терапии ББ и как их решать?

Наиболее частыми проблемами являются:  
**Нарастание застойных явлений, отеки, увеличение массы тела**

При нарастании застойных явлений следует увеличить дозу диуретика или, если это не помогает, уменьшить вдвое дозу ББ. Двукратное снижение дозы ББ целесообразно также в случаях значительного истощения или брадикардии (хотя потребность в этом возникает достаточно редко); пациента следует повторно обследовать через 1-2 нед, и, если улучшения не произошло, направить его на консультацию к специалисту. Серьезное ухудшение состояния требует снижения дозы ББ вдвое или прекращения его приема (в редких случаях) и обращения к специалисту.

### Низкая частота сердечных сокращений (ЧСС)

При значениях ЧСС <50 уд/мин и ухудшении симптомов следует снизить дозы ББ вдвое или при серьезном ухудшении состояния прекратить терапию (потребность в этом возникает редко). Необходимо пересмотреть потребность в других препаратах, снижающих ЧСС (таких как дигоксин, амиодарон, дилтиазем, верапамил); исключить сердечную блокаду (провести электрокардиографию), направить на консультацию к специалисту.

**Таблица 1. ББ, рекомендованные для лечения больных СН**

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол*	3,125 мг 2 р/сут	25 мг 2 р/сут
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Примечание. *Максимальная доза 50 мг 2 р/сут может быть назначена пациентам с массой тела >85 кг.		

### Симптомная гипотензия

У пациентов с низким уровнем АД, головокружениями или синкопальными состояниями следует пересмотреть потребность в нитратах, антагонистах кальция и других вазодилататорах; снизить дозы этих препаратов или при возможности отменить. При отсутствии признаков застоя рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы диуретика. Если проблема не устраняется после принятых мер, следует посоветоваться со специалистом.

В рекомендациях сделан акцент на установление комплаенса с пациентом, которого врач должен проинформировать о целях медикаментозной терапии, возможных побочных эффектах и так далее. Пациент должен понимать, что улучшение симптомов может происходить медленно (иногда 3-6 мес от начала терапии), что в ряде случаев в начале терапии ББ или во время титрации доз может наступать ухудшение симптомов, которое можно легко преодолеть путем коррекции сопутствующей терапии, и, наконец, что в долгосрочной перспективе ББ улучшают самочувствие. Важно, чтобы пациент был предупрежден о недопустимости самостоятельной отмены ББ и своевременно сообщал специалисту об ухудшении симптомов.

### Чему следует обучить пациента, принимающего ББ?

Для раннего выявления и коррекции возможного ухудшения симптомов в начале терапии ББ и в период повышения дозы пациентам следует ежедневно взвешиваться в одно и то же время суток (после пробуждения, перед едой и так далее). Кроме того, следует научить пациентов повышать дозу диуретика, если масса тела увеличивается на протяжении >2 дней на 1,5-2,0 кг/сут.

### Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: ИАПФ/БРА

#### Кому и когда назначать ИАПФ/БРА?

Цели, сроки, этапы, на которых применяют ИАПФ/БРА, и показания к их назначению пациентам с СН снижФВ такие же, как у ББ. Кроме того, ИАПФ полезны пациентам с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (I ФК по NYHA).

#### В каких случаях прием ИАПФ противопоказан?

Не следует назначать ИАПФ пациентам с ангионевротическим отеком в анамнезе, установленным двусторонним стенозом почечных артерий, беременным / с вероятностью беременности, установленной

аллергической или другой неблагоприятной специфической реакцией на препарат.

Прием ИАПФ не следует инициировать при уровне калия в плазме >5,0 ммоль/л; уровне креатинина крови >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; симптомной или выраженной асимптомной гипотензии (величине систолического АД <90 мм рт. ст.).

#### Какие ИАПФ/БРА назначать при СН и в каких дозах?

В перечень ИАПФ с доказанной эффективностью в лечении СН включены каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Из группы БРА в случае непереносимости / при наличии противопоказаний к ИАПФ рекомендованы кандесартан, валсартан и лозартан. Стартовые и целевые дозы этих препаратов указаны в таблице 2.

Таблица 2. ИАПФ/БРА, рекомендованные для лечения больных СН		
Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	50 мг 3 р/сут
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	20 мг 2 р/сут
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут	30-35 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Валсартан	40 мг 2 р/сут	160 мг 2 р/сут
Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут

#### Как применять ИАПФ?

- Перед назначением ИАПФ следует проверить функцию почек и уровни электролитов.
  - Необходимо начинать терапию ИАПФ с низкой дозы.
  - На амбулаторном этапе интервал между двукратными увеличениями доз должен составлять не менее 2 нед. Более быстрая титрация допускается в условиях стационара или при возможности близкого наблюдения за пациентом и при условии хорошей переносимости терапии.
  - Следует стремиться к достижению целевой дозы; если это невозможно, то к максимально переносимой.
- ! Помните, что любая доза ИАПФ/БРА лучше, чем отсутствие терапии этими препаратами.**

- Повторная оценка биохимических показателей крови (мочевина / азот мочевины крови, креатинин, уровень калия крови) должна проводиться через 1-2 нед после начала приема и через 1-2 нед после последнего повышения дозы.

- В дальнейшем повторять биохимические исследования следует каждые 4 мес.

### **Какие проблемы могут возникнуть на фоне применения ИАПФ и как их решать?**

#### *Симптомная гипотензия*

Распространенным явлением при приеме ИАПФ являются головокружения, которые чаще всего исчезают со временем (пациента следует предупредить об этом). По возможности следует пересмотреть терапию и уменьшить дозы / отменить нитраты, антагонисты кальция и другие вазодилататоры. Если проблема сохраняется, необходимо посоветоваться со специалистом. Кашель, индуцированный приемом ИАПФ, не всегда является причиной для отмены терапии этими препаратами. В случаях возникновения тяжелого кашля, который влияет на качество жизни, рекомендуется заменить ИАПФ на БРА.

#### *Ухудшение функции почек и гиперкалиемия*

Некоторое повышение уровня мочевины (азота мочевины крови), креатинина и калия – ожидаемый эффект после начала приема ИАПФ. Если данные показатели повышаются незначительно и сопровождаются симптомами, то вмешательство не требуется. Повышение уровня креатинина до 50% относительно исходного уровня или до 266 мкмоль/л (3 мг/дл) / СКФ <25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также уровня калия до ≤5,5 ммоль/л является допустимым. При превышении обозначенных границ следует рассмотреть возможность прекращения одновременного приема нефротоксических препаратов (таких как нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), калийсодержащих пищевых добавок или калийсберегающих препаратов (триамтерен, амилорид). Если при этом отсутствуют признаки задержки жидкости, следует уменьшить дозу диуретика. Если, несмотря на принятые меры, уровни креатинина и калия продолжают повышаться, необходимо уменьшить дозы ИАПФ/БРА в 2 раза и повторить биохимические анализы через 1-2 нед. При отсутствии улучшений – посоветоваться со специалистом. Биохимические анализы крови следует повторять часто до того момента, когда концентрации креатинина и калия начнут выравниваться.

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Назначение третьего нейрогормонального модулятора – АМР в дополнение к ИАПФ и ББ обеспечивает более полную блокаду ренин-ангиотензиновой системы и все связанные с этим преимущества, включая устранение неблагоприятных эффектов альдостерона (центральные прессорные эффекты, фиброз сосудов и миокарда, активация катехоламинов, усиление процесса тромбообразования, задержка натрия в организме, потеря калия и магния, повышение риска развития желудочковых аритмий, усугубление дисфункции эндотелия). АМР обладают способностью предотвращать ремоделирование ЛЖ и воздействуют на ряд патофизиологических механизмов, играющих важную роль в прогнозе пациентов после перенесенного инфаркта миокарда.

Добавление АМР в перечень основных средств для лечения систолической СН с наивысшим классом рекомендаций (I) и уровнем доказательности (A) стало одним из наиболее значимых изменений в фармакотерапии ХСН, которые отражены в последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (2016) и Ассоциации кардиологов Украины (2017).

### **Когда и кому следует назначать АМР?**

АМР рекомендованы всем пациентам с ХСН с сохраняющимися симптомами и ФВ ЛЖ ≤35%, несмотря на прием ИАПФ и ББ, для снижения риска госпитализаций по поводу СН и риска преждевременной смерти. АМР могут быть назначены как в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

### **Какие АМР и в каких дозах назначать пациентам с СНснижФВ?**

В качестве представителей группы АМР в современные рекомендации включены спиронолактон и эплеренон.

Эплеренон: стартовая доза – 25 мг 1 р/сут, целевая доза – 50 мг 1 р/сут.

Спиронолактон: стартовая доза – 25 мг 1 р/сут, целевая доза – 50 мг 1 р/сут.

### **Как назначать АМР?**

Терапию АМР следует начать с низкой дозы и рассмотреть необходимость титрования вверх через 4-8 нед. Перед назначением АМР необходимо оценить функцию почек и уровень электролитов крови (особенно калия). Оценку биохимических показателей крови рекомендовано осуществлять через 1 и 4 нед от начала терапии / повышения дозы АМР, а также через 12 нед, 6 мес и в последующем – каждые 4 мес.

**Какие проблемы могут возникать на фоне терапии АМР и как их решать?*****Гиперкалиемия и ухудшение функции почек***

Если уровень калия повышается до  $>6,0$  ммоль/л или уровень креатинина — до  $>310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл) / СКФ снижается до  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, следует немедленно прекратить терапию АМР и посоветоваться со специалистом.

Так же, как и при приеме ИАПФ, следует избегать применения других препаратов, которые задерживают калий (амилорид, триамтерен), заменителей соли с высоким содержанием калия, а также нефротоксических лекарственных средств (НПВП). Не рекомендован прием тройной комбинации — ИАПФ, БРА и АМР.

***Гинекомастия, мастодиния, нарушение менструального цикла***

Вышеуказанные побочные эффекты чаще всего возникают на фоне применения спиронолактона. В этом случае следует рекомендовать пациентам перейти на прием эплеренона.

**Чем обусловлена большая безопасность эплеренона по сравнению со спиронолактоном?**

Эплеренон обладает высокой степенью селективности в отношении минералокортикоидных рецепторов (МКР), что обуславливает его лучшую по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшую частоту развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодиния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении МКР, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей

степени связывается с белками плазмы, что обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении МКР. Период полувыведения эплеренона составляет 4-6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии.

**Какие советы следует дать пациентам, принимающим АМР?**

Необходимо посоветовать пациентам избегать приема НПВП, которые не были назначены врачом, и употребления заменителей пищевой соли с высоким содержанием калия. В случаях возникновения диареи/рвоты или инфекции, вызывающей выраженное потоотделение, пациенты должны уведомить об этом врача или медицинскую сестру и принять меры для снижения риска дегидратации и возникновения электролитного дисбаланса.

Таким образом, терапия нейрогуморальными модуляторами — не простой процесс, который требует от врача и пациента ответственного отношения, тщательной оценки симптомов и параметров, которые могут изменяться на фоне лечения. Значительную помощь врачу в обучении пациентов, ведении наблюдения (персонально или по телефону), биохимическом мониторинговании и титровании доз препаратов может оказывать специально обученная медицинская сестра.

*Подготовила Наталья Очеретяная ■*