

Изменение парадигмы лечения сердечной недостаточности: миф или реальность

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

26-28 сентября состоялся XIX Национальный конгресс кардиологов. Врачи из разных регионов Украины собрались в Киеве, чтобы послушать лекции известных отечественных и зарубежных специалистов в области кардиологии, принять участие в обсуждениях и мастер-классах, обменяться опытом.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, злокачественным течением и неблагоприятным исходом. Этой тематике был посвящен семинар, в рамках которого свои доклады представили профессор, сотрудник Центра кардиологии и ангиологии больницы Вильнюсского университета «Сантаришские клиники» Е. Челютокене и д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины А.Н. Пархоменко.

В рамках заседания аудитория смогла ознакомиться с опытом применения нового в Украине препарата Юперо (сакубитрил/валсартан), о котором впервые было заявлено на Европейском съезде кардиологов в Барселоне четыре года назад. Тогда же были представлены ошеломляющие результаты исследования PARADIGM-HF, благодаря которым его смогли завершить раньше срока. Достоверные доказательства, полученные в ходе клинического испытания, позволили сделать вывод, что новый препарат сакубитрил/валсартан значительно улучшает прогноз пациентов с СН.

Представляя данные исследования PARADIGM-HF, профессор Е. Челютокене поделилась с коллегами некоторыми теоретическими аспектами нового терапевтического подхода. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), рекомендованный Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2016 г. (рис. 1). Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая — это классическая нейрогуморальная тройная блокада, включающая β-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). Данная схема всем знакома и рутинно применяется в лечении СН. Вторая часть, на которой акцентировала внимание лектор, кроме применения ивабрадина и кардиоресинхронизирующей терапии, включает

новый интереснейший препарат, а именно блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), ингибитор несприлизина сакубитрил/валсартан (Юперо).

Докладчик подробнее остановилась на некоторых моментах механизма действия Юперо. Для этого необходимо обратить внимание на один из важных патогенетических звеньев СН — систему натрийуретических пептидов (НУП).

Существует несколько типов НУП:

- тип А — выделяется, в частности, в предсердиях во время их растяжения;
- тип В — синтезируется в миокарде желудочков как ответ на увеличение конечно-диастолического давления внутри сердца;
- тип С — синтезируется зачастую в кровеносных сосудах.

НУП, в основном тип А и В, оказывают влияние на гемодинамические механизмы. Прежде всего, они увеличивают фильтрацию почек — таким образом стимулируются натрийурез и диурез, что закономерно приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и, соответственно, снижению артериального давления. Кроме того, очень важный гемодинамический эффект, производимый НУП, — вазодилатация. Зная об этом положительном воздействии, следует задаться вопросом: не может ли этот механизм стать терапевтической мишенью? Ведь когда врач думает о тактике ведения больного СН, он четко представляет, как в организме пациента взаимодействуют две антагонистические системы: НУП и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Если НУП стимулируют натрийурез, диурез, вазодилатацию, уменьшают пролиферацию клеток и снижают симпатический тонус, то РААС действует прямо противоположно — наоборот, происходят задержка натрия и воды, вазоконстрикция, пролиферация клеток и повышается симпатический тонус.

При обследовании лиц с СН становится понятно, что наблюдается превалирование РААС, а активного НУП не хватает. Из вышеизложенного следует, что целесообразной терапевтической целью может быть усиление системы НУП. «Защита» НУП возможна через подавление фермента несприлизина.

Несприлизин — один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости, нейтрализующий, в частности, НУП. Однако под действием ингибиторов несприлизина увеличивается концентрация ангиотензина II, который, как известно, является вазоконстриктором. Соответственно, такого негативного эффекта необходимо избежать. С этой целью была предложена двойная молекула сакубитрил/валсартан, где сакубитрил подавляет активность несприлизина, а валсартан блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа.

Такой подход привел к впечатляющим результатам, с высокой степенью достоверности полученным в клиническом испытании PARADIGM-HF. Это наиболее масштабное мультинациональное рандомизированное двойное слепое исследование по СН, в ходе которого сравнивали Юперо и эналаприл как дополнение к другим препаратам, назначаемым при СН. Под наблюдением в течение более 2 лет находились 8442 взрослых пациента с ХСН II-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Первичная конечная точка была комбинированной — смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или госпитализация в связи с СН. До включения в исследование больные получали лечение стандартными методами: иАПФ/БРА (>99%), ББ (94%), АМР (58%) и диуретики (82%). От пациентов требовали прекратить прием иАПФ или БРА, после чего их переводили на Юперо в дозе 200 мг (n=4209) или эналаприл по 10 мг два раза в сутки (n=4233). Средний возраст больных исследуемой популяции составил 64 года, при этом 19% были старше 75 лет.

Согласно полученным данным, Юперо по сравнению с эналаприлом статистически более достоверно снижал риск летального исхода по причине ССЗ (рис. 2). На фоне приема Юперо было достигнуто уменьшение случаев госпитализации по СН на 21,8% в группе исследуемого препарата, на 26,5% — эналаприла. Наиболее убедительным результатом стало снижение относительного риска общей смертности на 16% в сравнении с эналаприлом.

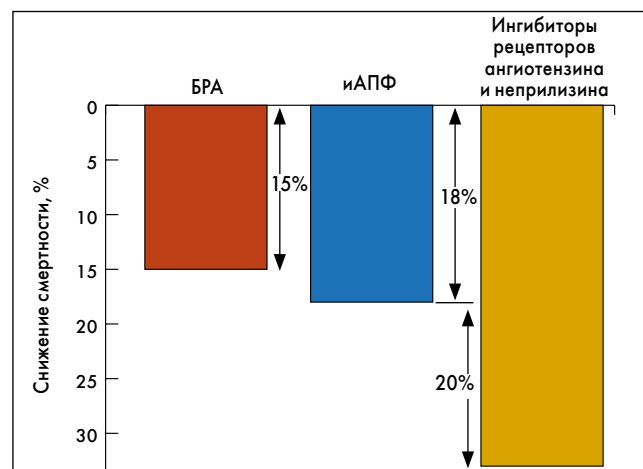


Рис. 2. Блокада ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и несприлизина сакубитрилом/валсартаном удваивает эффект на СС-смертность по сравнению с изолированной блокадой РААС

Адаптировано по CHARM-Alternative trial, SOLVD-Treatment trial и PARADIGM-HF

Более того, частота случаев внезапной смерти, которые составили 45% всех летальных исходов из-за ССЗ, в группе Юперо снизилась на 20% по сравнению с таковой эналаприла (рис. 3). Кроме уменьшения смертности и госпитализации, отмечено улучшение симптоматики, толерантности к физической нагрузке и благоприятный профиль побочных эффектов Юперо.

В заключение своего доклада профессор Челютокене отметила: «Видимого эффекта от приема Юперо не приходится ждать долго — уже через месяц пациенты

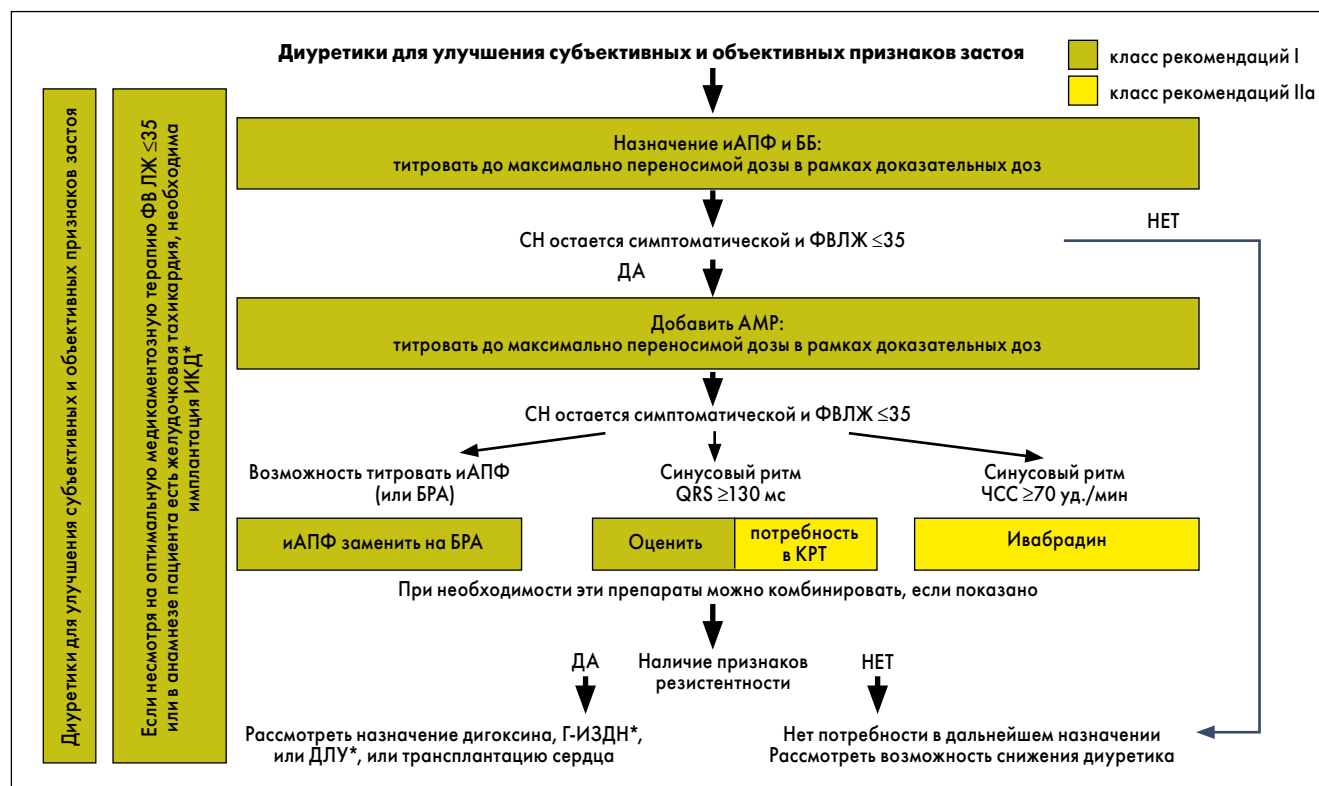


Рис. 1. Алгоритм лечения ХСН (ESC, 2016)

Примечания: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Г-ИЗДН — гидралазин / изосорбида динитрат; ДЛУ — дополнительное левожелудочковое устройство; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

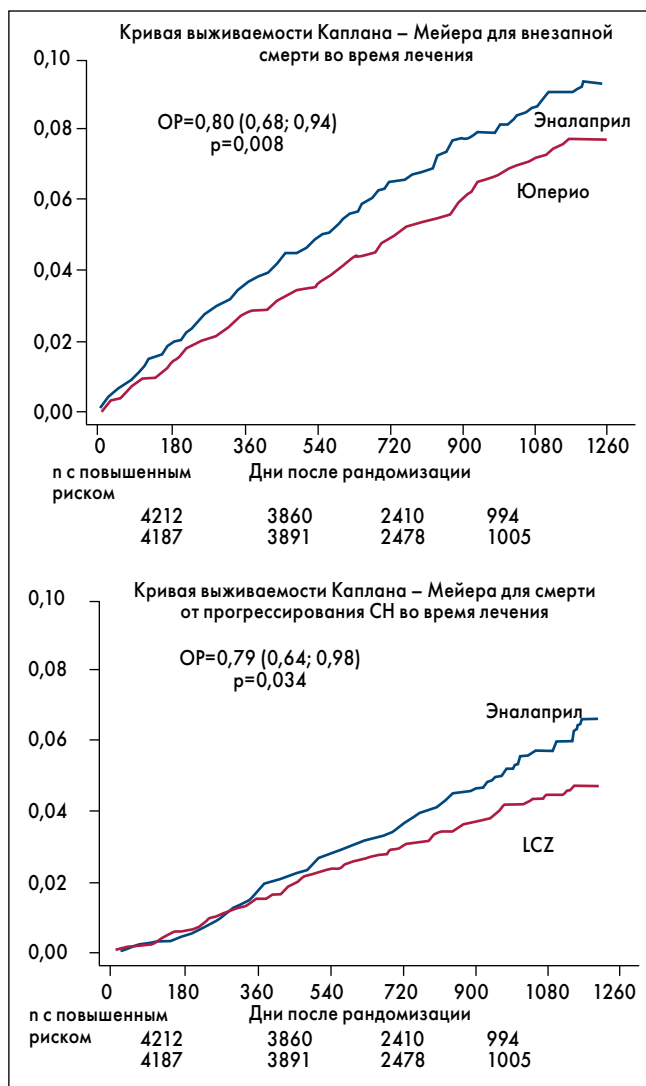


Рис. 3. Уменьшение смертности при использовании Юперіо: модификация риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования СН

Примечание: ОР – относительный риск. Адаптировано из Desai Eur Heart J, 2015

отмечают существенное улучшение качества жизни, а прогноз течения заболевания достоверно меняется».

Выступление профессора А. Н. Пархоменко было посвящено имплементации зарубежного опыта применения Юперіо в отечественные реалии. Александр Николаевич провел сравнительный анализ данных исследования PARADIGM-HF, проведенного с учетом особенностей зарубежных систем здравоохранения, а именно стран Америки, Западной и Восточной Европы, Азии и Океании, с показателями в Украине. Последние представлены на базе UNIVERS – регистра по СН, в котором собраны данные по 1,5 тыс. пациентов из разных регионов страны – это действительно достоверный срез профиля (табл.).

Докладчик отметил, что по основным характеристикам популяции достаточно схожи, но некоторые отличия есть: «Скажем, у нас большее количество женщин

Таблица. Сравнение когорты пациентов в исследованиях PARADIGM-HF и UNIVERS		
Характеристика*	PARADIGM-HF (n=8,442)	UNIVERS (n=2,879)
Возраст, годы	63,8±11,5	60,0±0,2
Женский пол, %	21,0	35,0
Ишемическая кардиомиопатия, %	60,0	86,2
NYHA ФК, %		
I	4,3	4,7
II	71,6	45,5
III	23,1	45,9
IV	0,8	3,9
Установленный сахарный диабет, %	34,7	25,2
Фибрилляция предсердий, %	36,2	26,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	43,4	49,5
Лечение до рандомизации, %		
Диуретики	80,3	71,6
Сердечные гликозиды	29,2	28,0
β-блокаторы	93,1	70,2
АМР	54,2	51,5
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	14,9	0,2

Примечание: * Среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое.

страдает СН, чаще встречается ишемическая кардиопатия. Мы видим, что у наших пациентов распространена более тяжелая форма СН. С другой стороны, интересно, что у них реже отмечаются сопутствующий сахарный диабет, фибрилляция предсердий».

Необходимо также обратить внимание на социально-экономический аспект. Ведь важны не только клиничко-патолофизиологические характеристики, но и то, какое лечение получают пациенты. Например, меньшее количество наших больных получают ББ, имеют имплантированные кардиовертеры/дефибрилляторы – всего 15% по сравнению с таковыми в других странах. По данным исследования PARADIGM-HF, 100% пациентов принимали иАПФ/БРА, 93% – ББ, 54% – АМР. Совершенно другая ситуация в нашей стране, что наглядно показано на рисунке 4.

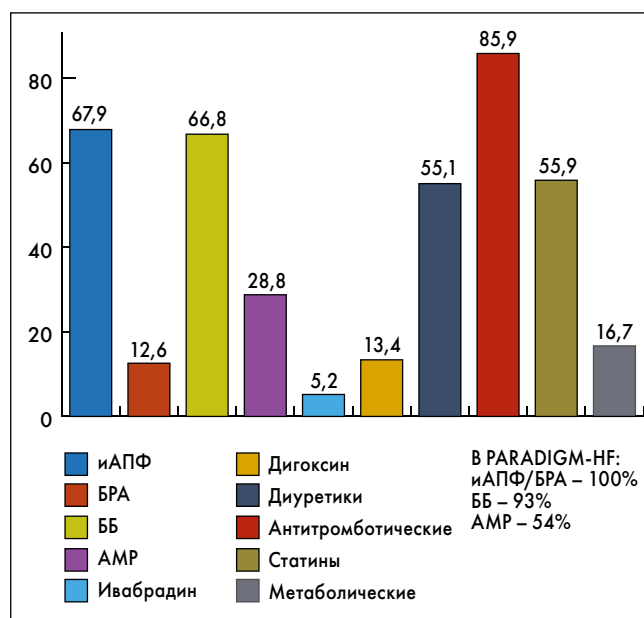


Рис. 4. Частота использования различных групп препаратов среди больных ХСН с ФВ в Украине

Комментируя этот график, профессор отметил, что украинские врачи используют очень схожие с мировыми стандартами схемы ведения больных СН. Вопрос в другом: достигаем ли мы желаемого результата? Удастся ли врачам титровать дозы до целевых? Насколько наши пациенты привержены лечению? Можем ли мы рассчитывать в нашей стране на такой же результат, как продемонстрировало исследование PARADIGM-HF?

«Если пациент не соблюдает оптимальный режим медикаментозной терапии, то препарат может не реализовать весь свой потенциал. Но это отнюдь не означает, что нет необходимости внедрять инновационные подходы к лечению, тем более те, которые демонстрируют такой стабильно позитивный результат по разным странам несмотря на различия подходов, систем здравоохранения и особенности популяций», – подчеркнул Александр Николаевич.

Кроме того, среди клинически важных аспектов стоит выделить длительность и факт повторной госпитализации, обращение больного за неотложной помощью по поводу прогрессирования СН. Ведь каждая госпитализация или потребность в неотложной помощи связаны с поражениями миокарда. Одним из маркеров такого повреждения является появление в кровотоке белка тропонина. Оказалось, что на фоне применения сакубитрила/валсартана уже через месяц у пациентов наблюдалось существенное снижение уровня высокочувствительного тропонина Т – hsTnT (рис. 5). Также сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал долю больных с hsTnT, который свидетельствует о поражении кардиомиоцитов (>0,014 мкг/л), на протяжении 8 мес после рандомизации. Как известно, незначительное повышение уровня этого белка может указывать на значительный риск прогрессирования СН. Таким образом, полученные результаты могут трактоваться как клиническое преимущество сакубитрила/валсартана перед энналаприлом.

В дополнение, на фоне применения препарата Юперіо удалось уменьшить обращаемость в стационар по поводу прогрессирования СН на 30%. Определенным отражением улучшения состояния пациента и более эффективного лечения стало сокращение сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на 18%.

А можно ли назначать Юперіо сразу после стабилизации состояния больного, который поступил в стационар по поводу декомпенсации СН? Ведь часто

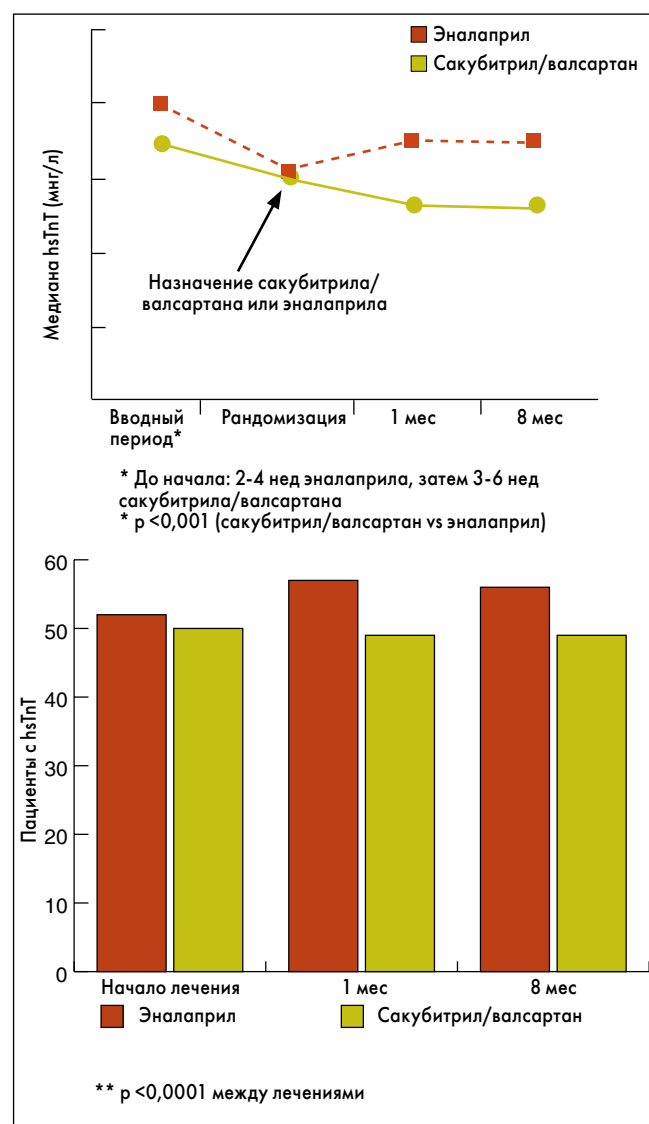


Рис. 5. Снижение уровня тропонина как показатель уменьшения поражения миокарда

у лечащего врача возникают сомнения относительно раннего назначения нового лечения, поскольку такие пациенты могут считаться уязвимыми и неспособными перенести изменения в терапии. Кроме того, удастся ли дотитровать дозу препарата до тех значений, которые показали эффективность Юперіо в оригинальном исследовании, где схема титрации составила 50/100/200 мг дважды в день? В этом контексте полезным представляется новое испытание TRANSITION, данные которого были представлены на конгрессе Европейского кардиологического общества в Мюнхене. В исследовании с высокой достоверностью показано, что препарат сакубитрил/валсартан обладает высоким профилем безопасности при раннем назначении больным СН с ФВ (рис. 6).

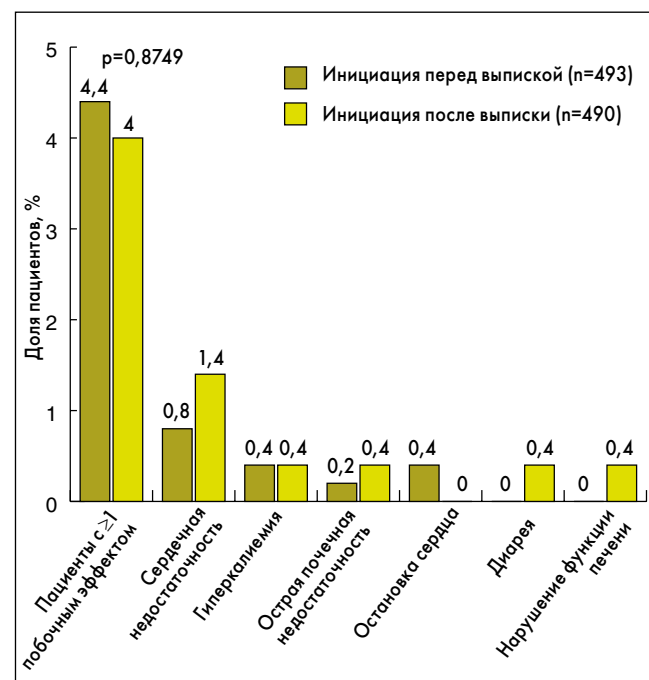


Рис. 7. Профиль безопасности в исследовании TRANSITION. Адаптировано по Wachter R. et al. ESC, 2018

В завершение лекции профессор А.Н. Пархоменко выразил уверенность в том, что внедрять новые технологии, инновационные подходы необходимо, ведь это дает надежду и меняет к лучшему жизнь пациентов.

Подготовила **Наталья Нечипорук**

ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще^{1,2}

ЮПЕРІО — перший представник інноваційного класу БАРН^{3,4}, який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- **20%** зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- **21%** зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- **20%** зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітріл і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрілу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану.

Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз. Другий і третій триместр вагітності.

Дозування: початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

Особливі групи пацієнтів: для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендований у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

Вагітність і годування груддю: застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендований до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

Небажані явища: дуже часто ($\geq 1/10$) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астения. Нечасто ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк*.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11.05.2018 № 908.

Реєстраційне посвідчення № UA/16691/01/01; UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неприлизину; ХСНзФВ — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

Література: 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. 2. Maggioni AP et al, Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. 3. Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. 4. Інструкція з медичного застосування препарату Юперіо: наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, Р. П.: № UA/16691/01/01, № UA/16691/01/02, № UA/16691/01/03. 5. McMurray JJV et al. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.