

Терапія серцевої недостатності: нові аспекти завжди актуальної проблеми

10-11 **апреля в г. Києві состоялась IV науково-практична конференція «Серцева недостатність: від фундаментальної науки до клінічної практики», в ході якої були розглянуті сучасні можливості ведення пацієнтів з цим серйозним соціально значимим захворюванням. Представляємо увазі читачів деякі нові аспекти, обговорювані в рамках заходу.**



Результати українського дослідження КОМФОРТ, присвяченого вивченню ефективності застосування діуретиків при хронічній серцевій недостатності (ХСН), представив **науковий керівник відділу серцевої недостатності ГУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков**. Як відомо, класифікація

діуретиків традиційно ґрунтується на різних принципах — точці призначення ефекта, хімічній структурі, впливі на виділення калію, а також швидкості настання і тривалості дії діуретичного ефекта. По словам доповідача, петльові діуретики являються основним класом препаратів зазначеного профілю, які застосовуються при СН; призначення тiazидних діуретиків, як правило, цілком обґрунтовано в поєднанні з петльовими для посилення діуретичного ефекта. В активній фазі діуретичної терапії в якості калійзберігаючих агентів призначаються антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; при гострій СН поряд з петльовими діуретиками можуть застосовуватися антагоністи вазопресина (вапани).

В наші часи все більше говорять про можливості застосування в терапії СН петльового діуретика торасеміду. При прийомі торасеміду (особливо лікарської форми пролонгированного дії) зводиться до мінімуму ризик розвитку артеріальної гіпотензії, відсутній синдром рикошету. Даний препарат інгібує реабсорбцію натрію і хлоридів в восходящій частині петлі Генле і в відмінності від фуросеміду подавляє ефекти альдостерону. За рахунок цього торасемід надає мінімальне вплив на ниркову екскрецію калію і зменшує ризик розвитку гіпокаліємії — одного з головних побічних ефектів петльових і тiazидних діуретиків. Торасемід здатний зменшувати активність ренін-ангіотензинової системи і чутливість рецепторів ангіотензину II першого типу, запобігаючи спазму артерій. Антиальдостероновий ефект цього препарату цікавий як з позицій досягнення більш строгого контролю артеріального тиску, так і в відношенні гальмування прогресування ураження органів-мішеней. Препарат не викликає вираженого впливу на рівень мочевої кислоти і синтезу тромбосана A2.

Фармакокінетичні властивості торасеміду відрізняються від таких, властивих іншим петльовим діуретикам. Препарат має більш високу і більш стабільну біодоступність, а також більш тривалий період напіввиведення. Крім того, абсорбція торасеміду не залежить від прийому їжі.

За рахунок угнічення синтезу альдостерону, ефектів ангіотензину II і блокади рецепторів альдостерону торасемід надає комплексний і продовжувальний ефект, сприяючи гальмуванню фіброзирования міокарда. Приймаючи во увазі перелічені вище властивості, можна зробити висновок, що традиційний петльовий діуретик фуросемід по ряду фармакодинамічних характеристик поступає торасеміду, забезпечуючи лише короточасний ефект, а крім того, має цілий ряд недоліків, добре відомих клініцистам.

Найбільш масштабним порівняльним дослідженням торасеміду до нинішнього часу є відкрите рандомізоване дослідження TORIC, в межах якого оцінювали фіксовані дози фуросеміду 40 мг/сут і торасеміду 10 мг/сут у 1305 пацієнтів з ХСН в порівнянні зі стандартною терапією. В дослідженні, період спостереження становив 9,5 міс, показано достовірно більш низьку загальну і серцево-судинну смертність в групі пацієнтів, приймалих торасемід. Лікування торасемідом було також більш переважним в відношенні зниження функціонального класу захворювання і рідше викликало гіпокаліємію.

З метою покращення якості життя пацієнтів з оточним синдромом і підвищення безпеки діуретичної терапії торасемідом була розроблена нова лікарська форма — таблетки пролонгированного дії (препарат Бритомар). По даним зарубіжних авторів (М. Barbanj et al., 2009), торасемід пролонгированного высвобождения забезпечує більш тривале досягнення максимальної концентрації діючої речовини в крові, що призводить до більш низького об'єму діурезу в перші години після прийому (при порівняльному об'ємі за 24 ч), меншій частоті і інтенсивності позивів до мочеиспусканию. В той же час, за словами професора Л.Г. Воронкова, до теперішнього часу не проводились порівняльні дослідження, присвячені порівнянню ефективності звичайної і пролонгированної форм торасеміду у пацієнтів з ХСН. Це послужило основою для проведення в Україні відкритого

рандомізованого дослідження КОМФОРТ, присвяченого вивченню даного питання. В дослідження були включені 80 амбулаторних пацієнтів в віці 18-75 років з ХСН II-IV функціонального класу по NYHA, яким торасемід призначався в момент виписки зі стаціонару після усунення гострої гіперволемії. В межах дослідження проводилась реєстрація частоти мочеиспускания в перші 3, 6 і 12 ч після прийому препарату, для оцінки якості життя пацієнтів і впливу терапії на їх повсякденну активність за допомогою опитувальника. Учасники, отримували торасемід в звичайній і пролонгированній формі, були порівняними в відношенні середньої отримуваної дози досліджуваного діуретика, а також в відношенні інших препаратів базисної терапії.

Дослідження КОМФОРТ показало, що у пацієнтів з ХСН підтримуюче лікування торасемідом негайного высвобождения і торасемідом в лікарській формі замедленного высвобождения (Бритомар) в аналогічних суточних дозах в течение 1 міс супроводжується порівняними клініко-гемодинамічними і метаболічними ефектами. Однак в порівнянні з використанням торасеміду негайного высвобождения прийом препарату з замедленим контролем высвобождения асоціюється з достовірно меншою частотою мочеиспусканий в перші 3 і 6 ч, достовірно меншим рівнем витовних обмежень і більш високим рівнем комфорту діуретичної терапії в цілому (по даним стандартизованого опитування пацієнтів). Немаловажно, що зазначені переваги пролонгированної форми торасеміду в відношенні витовних обмежень і комфортності терапії збереглися незалежно від характеру активності пацієнта в першій половині дня (тобто як в домашніх умовах, так і поза домом).



Професор кафедри внутрішніх захворювань, загальної практики — сімейної медицини УНІПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, доктор медичних наук **Андрей Едуардович Багрий** представив увазі учасників конференції доповідь «Бета-блокатори у пацієнтів з зниженою функцією лівого шлуночка: призначаємо, титруємо, роз'яснюємо». Обговорюючи місце бета-блокаторів в американських рекомендаціях ACCF/AHA (2013), доповідач зазначив, що призначення одного з 3 представників цього класу, для яких показано

спосіб знижувати смертність (біспролол, карведилол, метопролол пролонгированного высвобождения), рекомендовано всім пацієнтам з ішемічною або іншими формами ХСН з зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в усіх випадках, коли подібна терапія не протипоказана. Мета такої терапії — зменшення рівня смертності і серцево-судинних ускладнень. Початкова рекомендована доза біспрололу становить 1,25 мг/сут, підтримуюча — 10 мг/сут; середня доза, застосовувана в клінічних дослідженнях, становить 8,6 мг/сут. Для карведилола порівняльні показники становлять 3,25, 50 і 37 мг/сут відповідно; для метопрололу — 12,5-25, 200 і 159 мг/сут відповідно. В європейських рекомендаціях до зазначеного списку додається небіволл, який одобрено в Європі для застосування у пацієнтів з ХСН (в початковій дозі 1,25 мг/сут і підтримуючій 10 мг/сут).

Довготривала терапія з використанням бета-блокаторів може зменшувати вираженість симптомів ХСН, тим самим покращуючи самопочуття пацієнта. Як і інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-блокатори можуть зменшувати ризик смерті і розвитку декомпенсації ХСН, причому ці позитивні ефекти відзначені і у пацієнтів з супутніми ішемічною хворобою серця або цукровим діабетом (незалежно від статі і раси). В той же час покращення виживаності при прийомі бета-блокаторів не є класовим ефектом і характерно тільки для обмеженої кількості препаратів, продемонструвавши подібне вплив в межах рандомізованих клінічних досліджень.

Виступаючи підкреслюючи, що бета-блокатори слід зазначати призначати на початку діагнозу ХСН, т.е. в максимально ранні терміни від початку захворювання. Терапію бета-блокатором потрібно починати одночасно з застосуванням ІАПФ/сартану, не чекаючи завершення титрування останніх. У пацієнтів з наявністю отеками в анамнезі терапія бета-блокаторами повинна проводитися паралельно з застосуванням діуретиків. З особливою обережністю бета-блокатори можуть призначати пацієнтам з супутніми хронічними обструктивними захворюваннями легких (ХОЗЛ) і безсимптомною брадикардией.

Терапія бета-блокаторами починається з прийому малих доз і передбачає поступове їх підвищення; в процесі титрування

тщательно контролюються симптоми і стан пацієнта. Плануване підвищення дози бета-блокаторів слід відтермінувати до моменту усунення побічних ефектів, спостережених при прийомі меншої дози. При дотриманні обережного підходу до титрування до 85% пацієнтів в межах дослідження показали хорошу переносимість такої тривалої терапії високими дозами бета-блокаторів. Згідно американським рекомендаціям, значення бета-блокаторів може бути проведено перед випискою навіть у пацієнтів, які не потребують внутрішньовенного застосування інотропних препаратів. Зазначається, що в відсутності виражених симптомів ХСН застосування бета-блокаторів слід продовжити для зменшення ризику смерті. В підтвердження цього свідчить той факт, що, за даними японських дослідників (2013), підвищення фракції викиду лівого шлуночка при застосуванні бета-блокаторів дозовозалежне.

В відношенні запитань титрування бета-адреноблокаторів при СН було відзначено, що в реальній клінічній практиці лікар в силу цілого ряду обставин зазвичай надає недостатню увагу правильному виконанню цього важливого елемента лікувальної стратегії. Титрування бета-адреноблокаторів при СН вимагає від лікаря великої уваги до пацієнта, виділення спеціального часу, повторних письмових указань, постійного терпеливого роз'яснення і доброзичливого ставлення. Пацієнта потрібно попроситися неформальним мовою «почувати і повернутися». Ведучі експерти в області лікування СН зазначають, що «успішне титрування бета-адреноблокаторів є предметом обговорення гордості лікаря...», і радять «прикласти всі зусилля для досягнення цільових доз бета-адреноблокаторів в процесі титрування».

В контексті ретельної і неформальної роботи лікаря з пацієнтом важливі представляють запропоновані експертами США рекомендації по самоконтролю при СН, які лікар повинен роз'яснити пацієнту і необхідності спостереження, який повинен регулярно підкріплювати. Це розробка пацієнтом власної системи, яка допоможе приймати препарати (контейнер для прийому таблеток, нагадування в мобільному телефоні і т.д.); суттєве обмеження солі в раціоні; помірне обмеження рідини (внє декомпенсації — звичайно до 1,5-2 л/сут, при декомпенсації — менше); ведення щоденника маси тіла, особливу увагу слід звертати на будь-яке підвищення маси тіла на 1,5-2 кг або зменшення сухої ваги (пацієнт повинен знати цю величину); необхідність стежити за одишкою, набуттям, слабкістю, іншими симптомами, які можуть указувати на погіршення; категоричний заборот на вживання тютюну, наполегливий заборот не вживати жодної фітотерапії, обмежити алкоголь: не більше 2 доз для чоловіків і не більше 1 дози в день для жінок (1 доза = 10 мл етанолу); при цьому алкоголь заборот для осіб з алкогольною кардіоміопатією і з ураженнями печінки; необхідність виявляти і лікувати тривожні стани і депресію; цілеспрямованість обговорення з лікарем проблем сну, особливо ситуацій з сильним храпом; поради виконувати регулярні фізичні навантаження; дуже важливо регулярне (а не випадкове, при погіршенні!) відвідування лікаря; контроль артеріального тиску, частоти пульсу, рівня глюкози, холестерину (можливо, інших параметрів, по рекомендації лікаря); виконання профілактичних прививок, особливо проти грипу і пневмокока.

Далі професор А.Е. Багрий охарактеризував місце оригінального біспрололу в лікуванні СН як надійного і добре вивченого препарату. В даному аспекті показові результати CIBIS III. Це багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, в якому взяли участь 1010 пацієнтів (середній вік — 72 роки) з ХСН легкої і середньої тяжкості, раніше не приймали бета-блокаторів, ні ІАПФ. Дві паралельні групи в течение 6 міс отримували монотерапію або біспрололом (Конкором), або ІАПФ. В найближчому часі учасники дослідження отримували комбіновану терапію в течение 6-24 міс. Кінцева точка дослідження включала всі випадки смерті або госпіталізації. Дослідження переконливо показало рівнозначність застосування в якості початкового лікування як бета-блокатора біспрололу (Конкора), так і ІАПФ еналаприла; однак в течение 1 року після закінчення дослідження результат терапії бета-блокатором був більш переважним. В групі, отримували первинну монотерапію Конкором, була зафіксована значно більш низька (на 30%) смертність, ніж в паралельній групі. Докладач зазначив, що на практиці терапія бета-блокатором і ІАПФ починається одночасно і одночасно проводиться титрування.

Сьогодні оригінальний біспролол (Конкор) — препарат, хорошо відомий лікарям, який передбачувано титрується, має хорошу переносимість, дозволяє досягти плавного стійкого зниження артеріального тиску, поступового і значимого зниження частоти серцевих скорочень (без суттєвої брадикардії) і забезпечує виражений антиангінальний ефект.

Підготувала **Катерина Котенко**

