

# Хроническая сердечная недостаточность: можем ли мы улучшить прогноз?

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

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – серьезная медико-социальная и финансовая проблема. В мире насчитывается более 23 млн пациентов с данной патологией (Ambrosy A.P. et al., 2014). Затраты развитых стран, напрямую связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджета здравоохранения (Bui A.L. et al., 2011). В рамках конгресса особый интерес аудитории вызвало выступление доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела некоронарных заболеваний миокарда ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Д.В. Рябенко.**

На сегодняшний день есть три группы препаратов, которые оказывают положительное влияние на прогноз выживаемости пациентов. Это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), добавление которых к диуретику и дигоксину позволило повысить данный показатель на 17% и уменьшить число госпитализаций на 30%. Следующим прорывом было внедрение β-адреноблокаторов (БАБ) с улучшением прогноза на 35%, а затем применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) или альдостерона – еще на 30% (Gordin J.S. et al., 2016). Таким образом, использование трех групп лекарственных средств улучшило двухлетний прогноз выживаемости пациентов на 50% и снизило риск госпитализаций на 64%.

Несмотря на достигнутые результаты, проблема поиска новых подходов терапии ХСН по-прежнему актуальна (Heart Disease and Stroke Statistics, 2016).

Лечение ХСН как синдрома не может быть полностью эффективным, поскольку сердечная недостаточность (СН) – осложнение, возникающее на фоне целого ряда заболеваний, коморбидных патологий. Существует ряд сопутствующих состояний, которые могут быть причиной СН, другие вызывают обострение, декомпенсацию. Но есть также коморбидные, сопутствующие состояния, которые затрудняют терапию пациентов. Это чаще всего депрессия, болезнь Альцгеймера, деменция. Также встречаются заболевания, симптомы которых нередко воспринимаются как таковые ХСН. Их необходимо выявить, устранить и только потом говорить о наличии у пациента СН.

Наиболее частыми причинами развития ХСН считаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Согласно исследованию UNIVERS, которое включало 2800 пациентов из 35 городов Украины, ИБС (с/без АГ) приводит к возникновению ХСН в 60% случаев (Воронков Л.Г., 2012). Однако даже после диагностики коронарогенной СН стентирование проводилось только у 7,3% больных, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – только у 5,4%. Более того, у многих лиц с СН сопутствующими являются острый коронарный синдром или субклиническая ишемия, а коронарографию

во время госпитализации выполняют менее чем у 10% пациентов (Ambrosy A.P. et al., 2014).

В современном фармакологическом арсенале врача к активно используемым трем группам препаратов, модулирующих болезнь/прогноз – иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА), β-блокаторам, АМР, в настоящее время присоединилось еще два – ивабрадин и комбинированный препарат сакубитрил/валсартан (табл. 1).

иАПФ и БАБ назначают всем пациентам, кроме тех случаев, когда присутствуют противопоказания. АМР / антагонисты альдостерона используются у больных, у которых, несмотря на лечение иАПФ и β-блокаторами, сохраняются симптомы ХСН II-IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), а также низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): ≤35%.

Согласно Европейской ассоциации кардиологов (ESC), к приему рекомендованы 5 иАПФ – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и 4 БАБ – бисопролол, карведилол, метопролол (CR/XL) и небиволол (см. табл. 1). Американская ассоциация сердца (АНА) в своих показаниях расширяет список препаратов до 8 иАПФ и 4 БАБ (табл. 2).

Основная стратегия терапии по рекомендациям обеих ассоциаций – достижение целевых высоких или максимально переносимых доз. Целевыми являются те, которые показали эффект по улучшению прогнозов. Так, 75% пациентов с ХСН, даже с гипотензией, способны достичь высоких терапевтических доз препаратов.

В соответствии со стратегией титрования, повышение доз иАПФ и БАБ не следует проводить одновременно. Приоритет необходимо определять индивидуально у каждого конкретного пациента. При наличии высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отсутствии задержки жидкости титрование начинают с БАБ. Если жидкость накапливается, рекомендуется начинать с иАПФ. Повышение дозы препарата можно и нужно начинать на амбулаторном этапе, но важно учитывать, что это дозволено лишь в том случае, если пациент адекватно переносил предыдущую.

Таблица 1. Доказательно обоснованные дозы болезнь-модифицирующих препаратов в рандомизированных исследованиях по СН с низкой ФВ или вследствие инфаркта миокарда (ESC, 2016)

Препарат	Стартовая доза	Максимальная доза
<b>иАПФ</b>		
Каптоприл	6,25 мг трижды в день	50 мг трижды в день
Эналаприл	2,5 мг дважды в день	10-20 мг дважды в день
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут	20-35 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут
<b>β-блокаторы</b>		
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг дважды в день	25 мг дважды в день
Метопролол (CR/XL)	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
<b>БРА</b>		
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Валсартан	40 мг дважды в день	160 мг дважды в день
Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут
АМР		
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут
Спинолактон	25 мг/сут	50 мг/сут
<b>Ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина</b>		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг дважды в день	97/103 мг дважды в день
<b>Ингибитор If-каналов</b>		
Ивабрадин	5 мг дважды в день	7,5 мг дважды в день

Таблица 2. Препараты, рекомендованные при ХСН (ACC/AHA/HFSA, 2017)

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
<b>иАПФ</b>		
Каптоприл	6,25 мг трижды в день	50 мг трижды в день
Эналаприл	2,5 мг дважды в день	10-20 мг дважды в день
Фозиноприл	5-10 мг/сут	40 мг/сут
Лизиноприл	2,5-5 мг/сут	20-40 мг/сут
Периндоприл	2 мг/сут	8-16 мг/сут
Квинаприл	5 мг дважды в день	20 мг дважды в день
Рамиприл	1,25-2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	1 мг/сут	4 мг/сут
<b>БРА</b>		
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Лозартан	25-50 мг/сут	50-150 мг/сут
Валсартан	20-40 мг/сут	160 мг/сут
<b>Ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина</b>		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг дважды в день (лечение следует начинать с 24/26 мг дважды в день)	97/103 мг дважды в день
<b>Ингибитор If-каналов</b>		
Ивабрадин	5 мг дважды в день	7,5 мг дважды в день
<b>Антагонисты альдостерона</b>		
Спинолактон	12,5-25 мг/сут	25 мг/сут или дважды в день
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут
<b>β-блокаторы</b>		
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг дважды в день	50 мг дважды в день
Карведилол CR	10 мг/сут	80 мг/сут
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут

Снижение дозы или отмена медикаментов приводит к ухудшению краткосрочного прогноза и повышает риск повторных госпитализаций. Лечение БАБ и иАПФ может быть продолжено даже при декомпенсации СН. При выраженной гипотензии, брадикардии, серьезном ухудшении симптомов (нарастание одышки, отеки, истощение) рекомендовано снижение дозы БАБ в два раза. Изменение дозировки или отмена иАПФ возможны в случае кашля, симптоматической гипотензии, ухудшения функции почек и гиперкалиемии.

Во время терапии лиц с ХСН следует избегать следующих ошибок – назначения большого количества препаратов, не являющихся важным звеном лечения, а также тех, которые могут привести к ухудшению состояния больного. Препаратами, которые не рекомендованы пациентам с симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ, являются тиазолидиндионы, нестероидные противовоспалительные препараты или ингибиторы ЦОГ-2, антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил), комбинация БРА + иАПФ + АМР.

Дополнительные возможности в терапии пациентов с ХСН появились с открытием If-каналов и ивабрадина. Механизм действия препарата заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Степень блокады и влияния лекарственного средства зависят от исходной ЧСС пациента. Чем она выше, тем больше эффект.

По данным исследования SHIFT, которое включало более 6500 лиц с ФВ ЛЖ ≤35% (ФК II-III), ЧСС ≥70 уд./мин, применение ивабрадина по 7,5 мг дважды в день в течение 23 месяцев снижало риск сердечно-сосудистой (СС) смерти и госпитализации СН на 18% (Bohm M. et al., 2010). Результаты субанализа в подгруппе пациентов с ЧСС ≥75 уд./мин (n=4150) еще более значимы (рис.). Согласно данным испытания BEAUTIFUL (результаты получены только в подгруппе больных с ЧСС ≥70 уд./мин), ивабрадин уменьшал число госпитализаций вследствие фатального или нефатального инфаркта миокарда на 36%, коронарных реваскуляризации – на 30% (Fox K. et al., 2008).

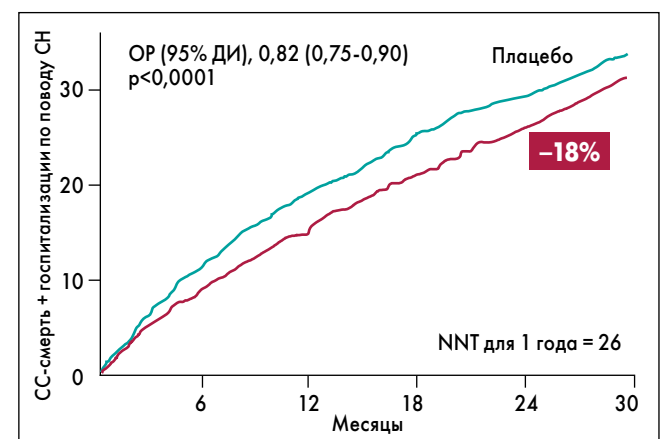


Рис. Влияние ивабрадина на СН

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; NNT – число больных, которых необходимо лечить.

Рекомендовано начинать прием ивабрадина пациентам в возрасте до 75 лет в дозе 5 мг два раза в день, от 75 лет – 2,5 мг дважды в день. Максимальная дозировка – 7,5 мг/сут.

Согласно рекомендациям ESC, ивабрадин назначают лицам с СН с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ ≤35% (ФК II-III) и у которых, несмотря на лечение целевыми (или максимально переносимыми) дозами БАБ, иАПФ и АМР/альдостерона, сохраняются ЧСС ≥70 уд./мин и симптомы ХСН (ФК II-IV по НУНА). Также ивабрадин применяют в случае, если пациенты не переносят терапию БАБ. В заключение стоит подчеркнуть, что препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2015 г.

Подготовила Юлия Паламарчук





Довіра препаратам КРКА — це довіра якості, ефективності та безпеки, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень<sup>1,2</sup>



**БРАВАДИН<sup>®</sup>**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 5 мг и 7,5 мг Івабрадин

## РИТМ ПІД КОНТРОЛЕМ

### Коротка інструкція для застосування препарату Бравадин:

**Діюча речовина:** івабрадин; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 5 мг івабрадину, що еквівалентно 5,39 мг івабрадину гідрохлориду, або 7,5 мг івабрадину, що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду.  
**Допоміжні речовини:** лактоза, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза; плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E 172). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічна група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01EB17. **Фармакологічні властивості.** Фармакологічні. Механізм дії. Івабрадин – це речовина, яка знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування I f-каналів, що контролює спонтанну діастолічну деполаризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин діє виключно на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність, скоротність міокарда й реполяризацію шлуночків. Івабрадин також може взаємодіяти з h-каналами сітківки ока, який схожий за структурою з f-каналами синусового вузла серця. **Фармакодинамічні ефекти.** Основною фармакодинамічною властивістю івабрадину є вибіркоче дозозалежне зниження ЧСС. Абсорбція та біодоступність. Після прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) в плазмі крові досягається через 1 годину. Біодоступність івабрадину становить майже 40 %, що зумовлено ефектом першого проходження через травний тракт і печінку. Препарат рекомендується приймати під час їди. **Метаболізм.** Івабрадин екстенсивно метаболізується в печінці та кишечнику шляхом окислення системою цитохрому P450 3A4 (СУР3A4). Основним активним метаболітом івабрадину є його N-десметильований дериват (S18982), концентрація якого становить 40% від концентрації івабрадину гідрохлориду. Висновок. Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години, а ефективний період напіввиведення – 11 годин. Екскреція метаболітів відбувається однаковою мірою із сечею та калом. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Івабрадин показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень  $\geq 70$  уд/хв. Препарат слід призначати: пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування бета-адреноблокаторів; у комбінації з бета-адреноблокаторами пацієнтам, стан яких належно не контролюється при застосуванні оптимальної дози бета-адреноблокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Івабрадин показаний при хронічній серцевій недостатності II–IV класу (за класифікацією NYHA) із систолічною дисфункцією пацієнтам з синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень  $\geq 75$  уд/хв у поєднанні зі стандартною терапією, включаючи терапію бета-блокаторами, або при протипоказанні чи поганій переносимості бета-блокаторів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою  $< 70$  уд/хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АД  $< 90/50$  мм рт. Ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева

недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Вагітність, період годування груддю. Також протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Бравадин<sup>®</sup> призначають дорослим. Таблетки приймають перорально два рази на добу: вранці та ввечері під час їди. Таблетку препарату Бравадин<sup>®</sup> 5 мг можна розділити на рівні дози. Таблетка препарату Бравадин<sup>®</sup> 7,5 мг не підлягає поділу. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфен) та брадикардія – є дозозалежними та зумовлені його фармакологічним механізмом дії. Під час лікування можуть проявлятися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто  $\geq 1/10$  часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо визначити за з наявною інформацією). **З боку системи крові та лімфатичної системи.** Нечасто: еозинофілія. **З боку обміну речовин, метаболізму.** Нечасто: підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові. Неврологічні розлади. Часто: головний біль, зазвичай під час першого місяця лікування; запаморочення, ймовірно пов'язане з брадикардією. Нечасто: непритомність, вірогідно пов'язана з брадикардією. **З боку органів зору.** Дуже часто: зорові феномени (фосфен). Часто: розмитий зір. Нечасто: диплопія, порушення зору. **З боку органів слуху та вестибулярного апарату.** Нечасто: вертиго. Кардіальні порушення. Часто: брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, фібриляція передсердь. Нечасто: пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **З боку судин.** Часто: неконтрольований артеріальний тиск. Нечасто: артеріальна гіпотензія, вірогідно пов'язана з брадикардією. **З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.** Нечасто: диспное. **З боку шлунково-кишкового тракту.** Нечасто: нудота, закреп, діарея, біль в абдомінальній ділянці. **З боку шкіри і підшкірної клітковини.** Нечасто: ангіоневротичний набряк, висип. Рідко: еритема, свербіж, кропив'янка. **З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.** Нечасто: м'язові спазми. **Загальні розлади.** Нечасто: астенія, вірогідно пов'язана з брадикардією; втома, вірогідно пов'язана з брадикардією. Рідко: нездужання, вірогідно пов'язане з брадикардією. **Дослідження.** Нечасто: підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень. **Термін придатності** 2 роки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 4 або по 6 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d.d., Novo Mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26 (38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА» 01015, Україна, м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, Тел.: +38044 354-26-68, факс: +38044 354-26-67, веб-сайт: [www.krka.ua](http://www.krka.ua), ел. пошта: [info.ua@krka.biz](mailto:info.ua@krka.biz)



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.