

Клинический случай в кардиологии: фокус на сердечную недостаточность

В развитых странах около 1-2% взрослого населения имеют сердечную недостаточность (СН) с преобладанием риска >10% среди пациентов старше 70 лет, тогда как у 55-летних он составляет 33% для мужчин и 28% для женщин. Большинство летальных исходов у больных СН происходят по кардиоваскулярным причинам, главным образом вследствие внезапной сердечной смерти и ухудшения течения СН. Вместе с тем, современные стратегии и тактики лечения, основанные на данных доказательной медицины, переносят СН в разряд излечимых заболеваний (Ponikowski P. et al., 2016).



доктор медицинских наук, профессор И.И. Князькова.

Клинический случай успешного лечения СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) представила заведующая кафедрой клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета,

Общая характеристика и жалобы

Мужчина, 60 лет, не работает. Жалобы на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке.

Анамнез: в 2015 г. перенес передний распространенный инфаркт миокарда (ИМ). ФВ ЛЖ снижена до 30%. Выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной передней нисходящей артерии. Ангинозные боли после ИМ не рецидивировали. После ИМ проводили двойную антитромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100 мг/сут и клопидрогрель по 75 мг/сут, затем монотерапия АСК по 100 мг/сут.

Пациент принимает бисопролол по 5 мг/сут, лизиноприл в дозе 10 мг/сут и аторвастатин по 40 мг/сут. В стационаре в 2015 г. выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, на основании чего провели инсулинотерапию (3 мес), затем назначили метформин в дозе 1000 мг/сут.

В настоящее время гликемия в пределах нормы. Последние 3 мес пациент отмечал ухудшение переносимости привычной физической нагрузки в виде утомляемости и одышки, в связи с чем обратился за консультацией.

Возможные причины ухудшения состояния: неограниченное употребление жидкости и соли, бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по поводу болей в спине. Последние 2 нед участковый терапевт добавил к лечению фуросемид через день по 40 мг.

Объективно: состояние пациента относительно удовлетворительное, индекс массы тела составляет 28 кг/м², периферических отеков нет. Аускультативно над легкими: ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет. Частота дыхания – 18/мин. Границы относительной сердечной тупости с обеих сторон расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составляет 68 уд./мин. Артериальное давление (АД) 123/76 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги.

Данные дополнительных методов исследования: клинический анализ, биохимия крови – без патологических изменений. Холестерин липопротеидов низкой плотности составляет 1,7 ммоль/л. К⁺ в сыворотке крови – 3,8 ммоль/л.

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида типа В составляет 726 пг/мл, NO=125 пг/мл. Гликированный гемоглобин – 6,3%, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 72 мл/мин, тропонин I не обнаружен. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС=74 уд./мин, электрическая ось сердца смещена влево, очаговые изменения миокарда ЛЖ передней локализации. Увеличение левых отделов сердца, левое предсердие – 4,4 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 6,4 см, ФВ ЛЖ – 34%. Акинезия верхушки ЛЖ, гипокинез перегородки.

Клинический диагноз

Основной: ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, СН (стадия IIА) с систолической дисфункцией ЛЖ, II функциональный класс (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Сопутствующий: СД 2-го типа (целевой уровень HbA_{1c} <7%).

Общие рекомендации: ограничение потребления жидкости до 2 л/сут (до 1,5 л/сут во время эпизодов задержки жидкости), а также соли до 3 г/сут. В связи с избыточным весом и СД 2-го типа рекомендована консультация диетолога, а также регулярные аэробные физические нагрузки (ходьба от 10 до 20 минут ежедневно).

Сопутствующая терапия: необходимо регулярно проверять все используемые пациентом медикаменты и избегать тех, которые могут усугубить ХСН (бесконтрольный прием НПВП).

Механизмы прогрессирования ХСН

Лектор отметила, что механизмы прогрессирования ХСН включают миокардиальный сосудистый стресс или повреждение, следствием чего может быть повышение активности или ответа на дезадаптивные реакции, что, в свою очередь, приводит к активности ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, агрессии альдостерона. Другой механизм заключается в снижении активности или ответа на адаптивные процессы, в результате чего происходит повышение концентрации натрийуретического пептида. Вместе с тем оба варианта вызывают развитие или прогрессирование ХСН.

Особая роль принадлежит альдостерону (основному минералокортикостероидному гормону коры надпочечников), который приводит к задержке в сердце натрия и жидкости (отеки), а также к экскреции калия и магния (аритмии), что способствует прогрессированию СН. При ХСН уровень альдостерона в крови может достигать 300 пг/мл, то есть увеличивается в 60 раз по сравнению с нормой. Вследствие увеличения данного показателя происходят повышение уровня вазопрессина, активация симпатической нервной системы, патологическая вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, отложение коллагена с последующим развитием фиброза миокарда и сосудов, что может стать причиной внезапной кардиальной смерти.

Стратегия и тактика терапии

Улучшения прогноза больных ХСН можно достичь с помощью таких лекарственных средств, как блокаторы рецепторов ангиотензина II, БРА (снижение смертности на 10%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ (на 18%), β-адреноблокаторы,

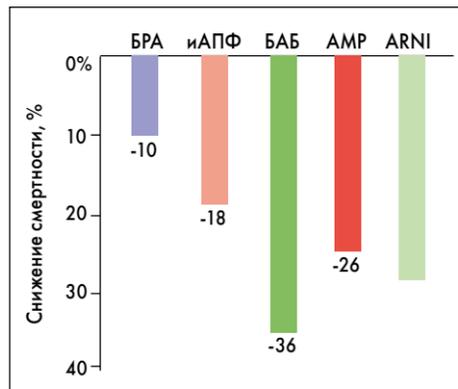


Рис. 1. Лекарственные средства, улучшающие прогноз больных ХСН
Адаптировано по данным исследований SOLVD Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES, EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF

БАБ (на 36%) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АМР (на 26%) (SOLVD Investigators, 1991; Wikstrand J., 2000; Granger C.B. et al., 2003; Zannad F. et al., 2011; Lemos Correia L.C., Anis Rassi Jr., 2016). В частности, по данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2012), трехкомпонентная блокада альдостерона включает применение иАПФ/БРА, БАБ и АМР (рис. 1).

В свою очередь, последние рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН содержат следующий алгоритм терапии пациентов с СН и низкой ФВ:

- на начальном этапе рекомендовано назначение иАПФ и β-блокаторов: от титруемых до максимально переносимых доказательных доз (если есть толерантность/непереносимость к иАПФ, следует назначать БРА).
- если симптоматика остается и ФВ ЛЖ ≤35%, рекомендовано добавление АМР (от титруемых до максимально переносимых доказательных доз).
- если симптоматика сохраняется и ФВ ЛЖ ≤35%, третий этап предусматривает следующие возможные действия: замену иАПФ на ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI), при наличии у пациента синусового ритма и длительности QRS ≥130 мс проводят оценку для сердечной ресинхронизирующей терапии; при синусовом ритме и ЧСС ≥70 уд./мин дополнительно назначают ивабрадин.

Вышеперечисленные назначения можно комбинировать. При появлении симптомов резистентности рекомендуется рассмотреть применение дигоксина или гидролазина и изосорбида динитрата либо левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, а также трансплантацию сердца (Ponikowski P. et al., 2016).

Клинический случай: лечение

Дополнительно к терапии (100 мг/сут АСК, 40 мг/сут аторвастатина, 5 мг/сут бисопролола, 10 мг/сут лизиноприла) рекомендован эплеренон (Эплетор) в дозе 25 мг/сут и торасемид по 10 мг (утром), а также в качестве гипогликемической терапии 1000 мг/сут метформина.

Эплеренон (Эплетор) является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов человека. Эплеренон предотвращает связывание альдостерона, вызывает длительное увеличение концентрации ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с регуляцией секреции ренина альдостероном по принципу отрицательной обратной связи. При этом повышение активности ренина и уровня циркулирующего альдостерона не сказывается на влиянии эплеренона на АД.

Показанием к применению эплеренона является ИМ в дополнение к стандартной терапии для уменьшения сердечно-сосудистой (СС) смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (≤40%) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ. Также препарат назначают при ХСН в качестве вспомогательного лечения для снижения риска СС-смертности и заболеваемости у лиц с ХСН II ФК (NYHA) при дисфункции ЛЖ (ФВ ≤35%).

Эплеренон: доказательная база

Результаты метаанализа, включающего данные 25 рандомизированных контролируемых исследований (19 333 пациента), свидетельствуют о существенном снижении риска общей смертности, от СС-осложнений и внезапной смерти больных СН, связанной с АМР (Hai-Na Le et al., 2016). Терапия эплереноном улучшает прогноз у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (до 30%) на фоне острого ИМ, уменьшает риск внезапной смерти и прогрессирование ХСН. В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании EPHEUS (Eplerenone Post-Acute

Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было показано, что добавление эплеренона к оптимальной медикаментозной терапии снижает заболеваемость и смертность среди пациентов с острым ИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ и СН. По данным В. Pitt et al. (2003), на фоне применения препарата общая летальность в течение 30 дней снижалась на 31% (p=0,004), внезапная СС-смерть – на 37% (p=0,005), смертность в течение 16 месяцев – на 15 и 21% соответственно (p=0,03), а число госпитализаций по поводу СН – на 23% (p=0,002). В свою очередь, согласно результатам исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure), применение эплеренона способствует сокращению общей смертности на 24% (p=0,08), госпитализации по всем причинам – на 23% (p<0,001), по причине СН – на 42% (p<0,001) (Rossignol P. et al., 2014).

Более того, эффективность эплеренона подтверждена во всех подгруппах высокого риска (возраст ≥75 лет, СД 2-го типа, ФВ <35%, СКФ <60 мл/мин/1,73 м², АД <123 мм рт. ст.). Применение препарата способствует улучшению выживаемости пациентов без значительных ассоциаций с ухудшением функции почек и гиперкалиемией (Rossignol P. et al., 2014).

Следует отметить, что сравнительная характеристика препарата ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» продемонстрировала полную фармацевтическую и биологическую эквивалентность референтному препарату (25 или 50 мг эплеренона в пересчете на 100% безводное вещество) (рис. 2).

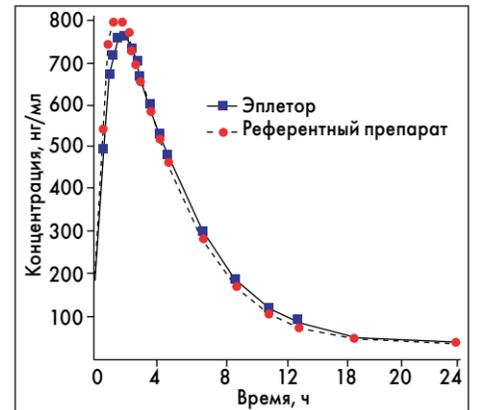


Рис. 2. Биологическая эквивалентность Эплетора референтному препарату

Клиническое обследование через 1,5 месяца

Жалоб не выявлено, пациент переносит привычные нагрузки без одышки и утомляемости. Проба с 6-минутной ходьбой: пациент прошел 500 м за шесть минут, что стало объективизацией клинического улучшения состояния – перехода из II ФК ХСН в I.

Контрольная рентгенография грудной клетки не обнаружила признаков венозного застоя в легких. Вес пациента снизился на 1,8 кг. Содержание К⁺ в сыворотке крови составило 4,3 ммоль/л. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: систолическое давление в легочной артерии нормализовалось до 30 мм рт. ст. Остальные структурно-функциональные показатели сердца без существенных изменений (ФВ ЛЖ 34% по Симпсону).

Отменен петлевой диуретик, АМР эплеренон (Эплетор) в целевой дозе 50 мг/сут оставлен в составе терапии. Рекомендован мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови.

Выводы

Несомненная польза АМР при ХСН связана с их множественными плейотропными эффектами, главным из которых является антифибротический. Таким образом, АМР не только уменьшают симптомы ХСН у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, но также снижают частоту госпитализаций, связанных с обострением ХСН, и продлевают жизнь.

Подготовила **Александра Демецкая**



ЭПЛЕТОР

ДОКАЗАННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ
ПРОИЗВОДСТВО ПО СТАНДАРТАМ GMP
СЕЛЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ
АЛЬДОСТЕРОНА



УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СН ПОСЛЕ ИМ

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Эплетор. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг эплеренона.
Фармакотерапевтическая группа. Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ С03D А04. **Фармакологические свойства.** Эплеренон предотвращает связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания.** Как дополнение к стандартной терапии (в т.ч. с применением β-адреноблокаторов) для уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 40 %) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Как дополнение к стандартной оптимальной терапии для уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 30 %). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата; клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (мэкв/л) в начале лечения; тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью); одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или такими мощными ингибиторами СYP450 3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон; тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона. **Побочные реакции.** **Инфекции и инвазии:** инфекция, пиелонефрит. **Система крови и лимфатическая система:** эозинофилия. **Нарушения эндокринной системы:** гипотиреоз. **Метаболические расстройства:** гиперкалиемия, гипонатриемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. **Психические нарушения:** бессонница. **Нервная система:** головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия. **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипотензия, стенокардия/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей. **Дыхательная система:** кашель, фарингиты. **Желудочно-кишечный тракт:** диарея, тошнота, запор, метеоризм, рвота. **Гепатобилиарная система:** повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), холецистит. **Кожа и подкожная клетчатка:** сыпь, зуд, повышенная потливость, были сообщения о случаях ангионевротического отека. **Опорно-двигательная система и соединительная ткань:** мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в спине. **Мочевыделительная система:** нарушения функции почек, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, креатинина в сыворотке крови. **Репродуктивная система и молочные железы:** у мужчин: гинекомастия, у женщин: аномальные вагинальные кровотечения. **Категория отпуска.** по рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Полная информация про лекарственное средство в инструкции для медицинского применения.

Р.С. МЗ № UA/12623/01/01; № UA/12623/01/02 от 08.12.2017