

# 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 анти тромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100 мг/сут и клопидогрель 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/м<sup>2</sup>, 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<sup>+</sup> 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<sub>1c</sub> <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).

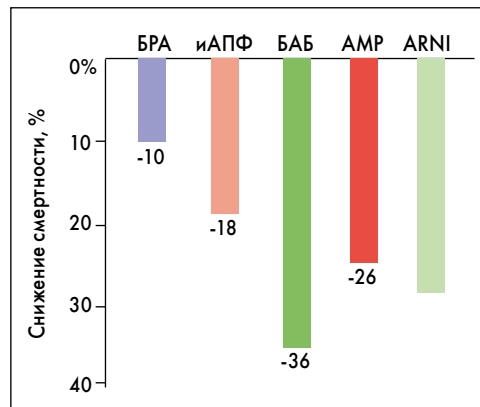
## Механизмы прогрессирования ХСН

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%).

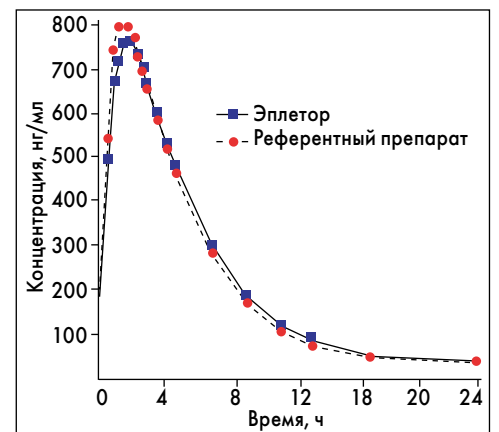
## Эплеренон: доказательная база

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 м<sup>2</sup>, 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<sup>+</sup> 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 кардиоваскулярной 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 кардиоваскулярной 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