

Персоніфіковане лікування хронічної серцевої недостатності

За матеріалами XX Національного конгресу кардіологів України (25-27 вересня 2019 року, м. Київ)

Ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС) притаманні такі процеси, як збільшення ремоделювання серця, загибель міоцитів, затримка іонів натрію та води, зростання артеріального тиску (АТ), секреції альдостерону, частоти серцевих скорочень, що зумовлює підвищення симпатичного тону та вивільнення норадреналіну (Zaman et al., 2002). На сьогодні існують два підходи щодо впливу на РААС: пригнічення утворення ангіотензину II за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) при хронічній серцевій недостатності (ХСН) та блокада рецепторів ангіотензину II першого типу (АТ₁R) шляхом застосування сартанів при артеріальній гіпертензії (АГ).



Керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков розповів про комбіновану блокаду непрілізину та рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із ХСН та коморбідними станами. Фармакотерапія ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) передбачає стандартне призначення іАПФ (сартан за непереносимості), сакубітрілу/валсартану (як альтернатива іАПФ), β-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). При схильності до затримки рідини призначають діуретик, а за наявності показань можливе додаткове застосування івабрадину або дигоксину.

Доповідач зазначив, що понад 30 років тому в дослідженні CONSENSUS було показано, що використання еналаприлу при тяжкій ХСН сприяло зниженню ризику смерті на 41% (CONSENSUS Trial Study Group, 1987). Своєю чергою у випробуванні CHARM Alternative підтверджено гіпотезу, що серед пацієнтів із симптоматичною СН, ФВ ЛШ ≤40% та непереносимістю іАПФ лікування блокатором АТ₁R кандесартаном пов'язане зі зменшенням кардіоваскулярної смертності або госпіталізацій із приводу ХСН (33%) порівняно з плацебо (40%) (Granger et al., 2003).

Разом із нейрогуморальними системами, що регулюють реакції мобілізаційного характеру, при ХСН активно функціонують і так звані контррегуляторні системи. Це натрійуретичні пептиди (НУП) – передсердний, мозковий, які синтезуються у передсерді й міокарді, та ендотеліальний, а також адреномедулін, ендотеліальні контррегуляторні чинники. Вони контролюють виразність мобілізаційних реакцій і тим самим захищають органи-мішені (серце, судини, нирки, скелетні м'язи) від деструктивних ефектів гіперактивації РААС, симпатoadреналавої системи (САС), ендотеліну та вазопресину, виконуючи роль «буфера».

Окрім натрійуретичного ефекту, НУП чинять інші потенційно важливі впливи при СН на альдостерон, ренін, проліферацію фібробластів, гіпертрофію, жорсткість артерій, симпатичний тиск, вазопресин, периферичний опір судин, тиск у легеневій артерії, тиск її заклинювання, а також у правому передсерді. Секреція НУП є компенсаторним механізмом, який протидіє РААС та САС у пацієнтів із СН (Langenickel, Dole, 2012).

Тому для потенціювання системи НУП із метою досягнення додаткового гіпотензивного та протективного кардіоренального ефектів можливе застосування інгібіторів непрілізину – ферменту, що виробляється ендотелієм судин і бере участь у деградації НУП, а також брадикиніну.

Отже, концентрацію НУП можна підвищити двома способами: вводити екзогенно або заблокувати руйнування. Тож новим напрямком у лікуванні ХСН є одночасна блокада непрілізину та АТ₁R, яку спричиняє сакубітрин/валсартан (в Україні – Юперіо®).

Сакубітрин/валсартан – комплексна сіль, яка поєднує два активні компоненти. Це сакубітрин (пролікі), що надає метаболізується до інгібітора непрілізину сакубітрілату, та валсартан – блокатор АТ₁R, в еквімолярному співвідношенні 1:1 (Bloch, Basile, 2010; Gu et al., 2010; Langenickel, Dole, 2012).

У подвійному плацебо-контрольованому рандомізованому багатоцентровому (47 країн) дослідженні PARADIGM-HF брали участь 8442 пацієнти із ХСН та ФВ ЛШ ≤40% на стандартній терапії (ББ – 93%, АМР – 56%, діуретик – 80%). Хворі першої групи отримували еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу (n=4212), тоді як другої – 200 мг сакубітрілу/валсартану двічі на добу (n=4187) у середньому протягом 27 місяців. Первинними кінцевими точками були серцево-судинна (СС) смерть або госпіталізація, пов'язана із СН (зменшення на 20% порівняно з групою еналаприлу) (McMurray et al., 2014). Дослідження показало,

що у групі сакубітрілу/валсартану відносний ризик (ВР) госпіталізації з приводу СН був нижчий на 21%, ніж у такій еналаприлу (p<0,001), а смерті від будь-яких причин – на 16% (p<0,001).

При проведенні вторинного аналізу результатів PARADIGM-HF було оцінено вплив сакубітрілу/валсартану на обмеження фізичної та соціальної активності у пацієнтів із СН. Хворі, які отримували сакубітрин/валсартан, мали значно кращі показники коригування змін у більшості фізичних та соціальних функцій (хобі, прибирання, біг/поспіх, відвідування гостей, хода на 100 м, підймання сходів, приймання душу, одягання) порівняно із тими, хто отримував еналаприл. Найбільше поліпшення стосувалося домашніх справ та статевої відносин, що зберігалося протягом 36 місяців (p<0,001) (Chandra et al., 2018).

Тривале спостереження впливу на шлуночкові аритмії в осіб із ХСН продемонструвало зниження епізодів шлуночкової тахікардії на тлі застосування Юперіо® порівняно з іАПФ (de Diego, 2018). Також спостерігалось збільшення ФВ ЛШ на 10% через 12 місяців застосування (Pandey et al., 2017), майже на 9% – 5 місяців (Nazzari et al., 2019), на 5% – 3-6 місяців (Almufleh et al., 2019; Martens et al., 2019).

Леонід Георгійович зазначив, що найбільш актуальними коморбідними станами при ХСН є фібриляція передсердь (ФП), шлуночкові аритмії, цукровий діабет (ЦД), хронічна ниркова дисфункція, вік, хронічне обструктивне захворювання легень, анемія та депресія. У дослідженні VALIANT було показано, що ФП асоційована з більшою смертністю постінфарктних пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ протягом трьох років (Kober, 2006). Наявність постійної ФП в осіб із СН вкрай негативно відбивається на виживанні хворих впродовж трьох років (Воронков, Ткач, 2008). Також у випробуванні MERIT-HF (n=3999) було встановлено, що пацієнти II функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) частіше гинуть раптово (Hjalmarson et al., 2000).

За даними аналізу 157 випадків холтеровського моніторингу ЕКГ, механізмами раптової серцевої смерті (РСС) є шлуночкова тахікардія – фібриляція шлуночків (62,4%), брадиаритмії (16,5%), пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (12,7%), первинна фібриляція шлуночків (8,3%) (de Luna et al., 1985).

За попередні роки було досліджено вплив іАПФ при СН та систолічній дисфункції ЛШ на ризик РСС. Встановлено, що еналаприл зумовлює зниження вірогідності РСС на 38% (Cohn et al., 1991), раміприл – на 30% (Opie et al., 1994), трандолаприл – на 24% (Kober et al., 1995).

Своєю чергою результати досліджень показали, що β-блокатори при ХСН суттєвіше зменшують РСС, зокрема, біспролол (базисне лікування іАПФ + діуретик) на 44% (Poole-Wilson, 1999), метопролол – на 41% (Goldstein, Hjalmarson, 1999).

Щодо АМР, у випробуванні EPHEsus у групі еплеренону спостерігалось зниження РСС в усіх пацієнтів на 24% (ВР 0,79; 95% ДІ 0,64-0,97; p=0,03), включно з особами з вихідною ФВ ≤30% (ВР 0,67; 95% ДІ 0,64-0,97; p=0,009), через 21-24 місяці після початку рандомізації (Pitt et al., 2003). Натомість сакубітрин/валсартан порівняно з еналаприлом більш значимо знижував ризик раптової смерті (ВР 0,8; 95% ДІ 0,68-0,94, p<0,008) та внаслідок СН (ВР 0,79; 95% ДІ 0,64-0,98; p=0,034) (Desai et al., 2015).

На додачу, було досліджено вплив інгібування ангіотензину/непрілізину порівняно з таким ангіотензином на шлуночкові аритмії у пацієнтів зі зменшеною ФВ при постійному дистанційному моніторингу імплантатних пристроїв. Загалом було включено 120 хворих з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором та ≥ІІ ФК за NYHA; ФВ ЛШ ≤40%. Протягом дев'яти місяців пацієнти отримували інгібування ангіотензину з іАПФ або БРА, β-блокаторами та АМР. Згодом іАПФ або БРА було замінено на сакубітрин/валсартан у всіх хворих, що значно зменшило епізоди нестабільної шлуночкової тахікардії, стійку шлуночкову тахікардію та кількість епізодів дефібриляції (0,8% на Юперіо® проти 6,7% на іАПФ) (de Diego et al., 2018).

Також доповідач зауважив, що на ризик СС-смерті та частоту госпіталізацій з приводу СН впливає глікемічний статус пацієнтів (нормоглікемія – HbA_{1c} <6,0%; предіабет – HbA_{1c} 6,0-6,4%; недіагностований ЦД – HbA_{1c} ≥6,5%; ЦД в анамнезі) (Dei Cas et al., 2015; Kristensen et al., 2016). Встановлено, що Юперіо® сприяє достовірному зниженню HbA_{1c} у пацієнтів із СН, збереженою ФВ ЛШ та ЦД 2-го типу, а також зменшує ризик ініціації інсулінотерапії для контролю глікемії порівняно з еналаприлом (Seferovic et al., 2017).

Ще однією перевагою сакубітрілу/валсартану над еналаприлом є кращий профіль безпеки щодо ниркової дисфункції, що є вкрай важливим, оскільки за даними клінічних досліджень частота розвитку ниркової недостатності при СН варіює від 31 до 63% (Pliske et al., 2013; Smith et al., 2006). Юперіо® зменшує ризик СС-смерті та госпіталізацій у пацієнтів як із нормальною функцією нирок, так і при її порушенні (Damman et al., 2015).

Як відомо, ХСН у віці >70 років супроводжують специфічні фізіологічні зміни СС-системи та інших органів і систем, що притаманні старінню, а також супутні захворювання та розлади. Використання Юперіо® ефективне як в осіб <55, так і >85 років, а отже не залежить від віку пацієнта (McMurray et al., 2015).

Таким чином, комбінована блокада ангіотензину II / непрілізину має доведені переваги перед іАПФ у подовженні тривалості та покращенні якості життя пацієнтів із ХСН. Зазначені терапевтичні переваги Юперіо® не залежать від наявності таких супутніх станів, як ФП, шлуночкові аритмії, ЦД, ниркова недостатність, а також віку хворих.



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко висвітлює особливості лікування осіб із ХСН, які перенесли

госпіталізацію із приводу загострення хвороби. У розвинених країнах СН є однією з найчастіших причин госпіталізації серед пацієнтів віком >65 років (Bui et al., 2011). Близько 44% осіб із СН повторно госпіталізуються з будь-якої причини протягом одного року після виписки (Maggioni et al., 2013). Середня тривалість госпіталізації з приводу СН становить 5-10 діб (Ponikowski et al., 2014). У США 30-денна регоспіталізація досягає >25% (Kociol et al., 2013), тоді як у Європі – близько 24% протягом 12 тижнів (Cleland et al., 2003). При цьому ризик смерті удвічі вищий упродовж 30 діб після виписки (Solomon et al., 2007).

У догнотримовому реєстрі Європейського товариства кардіологів (ESC) зафіксоване достовірне зростання медикаментозних призначень, рекомендованих для лікування СН при виписці. Отже, госпіталізація пацієнтів із СН є нагодою для оптимізації лікування (Maggioni et al., 2013).

У багатоцентровому (180 центрів у 19 країнах) відкритому дослідженні TRANSITION вивчали безпеку та переносимість ранньої ініціації сакубітрілу/валсартану в госпіталізованих пацієнтів із СН та зниженою ФВ після гемодинамічної стабілізації. При цьому ключовими питаннями були наступні: чи можна призначати сакубітрин/валсартан у ранньому періоді після декомпенсації СН, а також чи можливе досягнення цільової дози у таких хворих протягом 10 тижнів?

Як відомо, особи з декомпенсацією СН мають тяжчий клінічний профіль та вищу частоту супутньої патології порівняно з пацієнтами із ХСН (McMurray et al., 2014; Senni et al., 2016). З цього приводу слід зазначити, що у дослідженні PARADIGM-HF хворі були амбулаторними на момент початку спостереження (McMurray et al., 2013). Критеріями включення були: вік ≥18 років, госпіталізація з приводу гострої декомпенсації СН, ФК II-IV за NYHA та ФВ <40% при скринінгу, пацієнти, які не отримували в/в вазодилаторів (за винятком нітратів)

та/або інотропних препаратів в/в унаслідок декомпенсації. Стабілізацію (у стаціонарі) за 24 години до рандомізації визначали як відсутність необхідності у в/в введенні діуретиків протягом останніх 24 годин до початку дослідження, а також систолічний АТ ≥110 мм рт. ст. протягом не менше ніж шести годин до рандомізації. Іншими критеріями були: пацієнти, що приймали будь-які дози іАПФ/БРА до початку дослідження, а також ті, хто ніколи не отримував іАПФ/БРА або припинив приймання не менше ніж за чотири тижні до початку дослідження (Pascual-Figal et al., 2018).

Пацієнти були рандомізовані для ініціації сакубітрілу/валсартану до груп до виписки (початок ≥24 ч після гемодинамічної стабілізації) або після (початок протягом 1-14 діб після виписки). Цільова доза сакубітрілу/валсартану в обох групах становила 200 мг двічі на добу. Рекомендована початкова доза була 100 мг два рази на добу та вдвічі вища кожні 2-4 тижні до цільової за переносимості. Своєю чергою початкову дозу 50 мг два рази на добу, подвоєно кожні 2-4 тижні до 100 мг, а потім 200 мг два рази на добу було рекомендовано хворим, які раніше приймали низькі дози іАПФ або БРА / взагалі не отримували відповідного лікування, або особам із помірним порушенням роботи печінки чи функції нирок (орієнтовна швидкість клубочкової фільтрації – 30-60 мл/хв/1,73 м²).

Незалежно від групи, близько половини пацієнтів досягли цільової дози 200 мг двічі на добу протягом 10 тижнів. До 10-го тижня понад 86% хворих обох груп отримували сакубітрин/валсартан у будь-якій дозі ≥2 тижні без перерви. Частота побічних явищ не залежала від початку приймання Юперіо® до чи після виписки зі стаціонара. Таким чином, ініціація застосування сакубітрілу/валсартану в широкій когорти пацієнтів із СН та зниженою ФВ у ранньому періоді після гострої декомпенсації СН у стаціонарі або одразу після виписки є можливою та добре переноситься (Wachter et al., 2019).

За словами доповідача, є дані, які свідчать про те, що частота несприятливих подій зменшується паралельно зі зниженням рівня N-кінцевого фрагменту попередника мозкового НУП – NT-proBNP. Зокрема, пацієнти, що при лікуванні сакубітрілом/валсартаном або еналаприлом досягли рівня NT-proBNP <1,000 пг/мл, мали менший ризик СС-смерті чи госпіталізацій із приводу СН. При цьому в групі сакубітрілу/валсартану рівень NT-proBNP <1,000 пг/мл досягався частіше, ніж еналаприлу (Zile et al., 2015).

Безпеку, переносимість та ефективність початку госпітальної ініціації сакубітрілу/валсартану порівняно з терапією еналаприлом в осіб із СН та зниженою ФВ, стабілізованих після епізоду гострої декомпенсації СН, вивчали у проспективному багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні PIONEER-HF (Velazquez et al., 2018). Загалом був включений 881 пацієнт віком >18 років із ФВ <40% і підвищеним рівнем NT-proBNP ≥1600 пг/мл або БПНП ≥400 пг/мл незалежно від анамнезу СН або особливостей попередньої терапії блокаторами РААС (іАПФ/БРА).

Було показано, що застосування Юперіо® супроводжувалося суттєвою перевагою щодо зниження рівня NT-proBNP вже у 1-й тиждень від початку терапії. Слід зазначити, що ефективніше зменшення вмісту NT-proBNP на тлі приймання Юперіо® мало місце у всіх підгрупах пацієнтів, які брали участь у дослідженні, зокрема осіб із вперше діагностованою СН (de novo), а також тих, які не отримували лікування іАПФ/БРА.

Сакубітрин/валсартан порівняно з еналаприлом через вісім тижнів лікування продемонстрував зниження ВР на 46% за пошуковою комбінованою клінічною кінцевою точкою, яка включала смерть, повтору госпіталізацію з приводу СН, імплантатцію пристроїв механічної підтримки ЛШ або внесення до листа очікування на трансплантацію серця. При цьому частота розвитку симптомної гіпотензії, гіперкаліємії, ускладнень із боку нирок, а також ризик появи ангіоневротичного набряку в групі сакубітрілу/валсартану були подібними до таких у разі приймання еналаприлу.

Таким чином, початок терапії сакубітрілом/валсартаном одразу після стабілізації гемодинаміки характеризується сприятливим профілем безпеки для пацієнтів, що перебувають в умовах стаціонара через гостру декомпенсацію СН (Velazquez et al., 2018).

Підготувала **Олександра Демецька**



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

ЮПЕРІО — перший представник
інноваційного класу БАРН³, 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, білірний цироз і холестаза. 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 (1/10) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто (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 (1/1 000 – < 1/100) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк*.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11.05.2018 № 908.

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

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неперілізину; 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. 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, симпозиумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

 **Юперіо**
сакубітріл/валсартан

 **NOVARTIS**

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г);
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

ЧИМ РАНІШЕ, ТИМ КРАЩЕ