

Серцева недостатність: сучасні можливості діагностики та лікування

Наскільки розширилися можливості діагностики й терапії серцевої недостатності (СН) упродовж останніх років? Чи можна застосовувати однакові схеми лікування в пацієнтів із СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)? Які групи препаратів експерти вважають перспективними й нині вивчають у клінічних дослідженнях?



О.В. Курята

Вичерпні відповіді на ці запитання надав завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 та фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Олександр Вікторович Курята під час виступу в рамках циклу науково-практичних семінарів із сучасних проблем внутрішньої медицини для лікарів-інтерністів і лікарів загальної практики (20 жовтня 2020 року).

– СН – проблема актуальна та багатогранна, котра постійно переосмислюється. Це підтверджує й той факт, що у 2020 році Європейське товариство кардіологів (ESC) підготувало два спеціальні випуски журналу, присвячених цій тематиці.

Змінюються визначення СН, підходи до встановлення діагнозу та стратегії лікування. У рекомендаціях ESC (2016) СН визначають як клінічний синдром, який характеризується типовими симптомами (задишка, набряки гомілок, слабкість) та може супроводжуватися об'єктивними ознаками (зростання тиску в яремній вені, легеневі хрипи, периферичні набряки), зумовленими структурною та/або функціональною патологією серця, що спричиняє зниження серцевого викиду та/або зростання внутрішньосерцевого тиску в спокої чи під час навантаження.

У 2016 році на конгресі в Римі було представлено рекомендації ESC, фахівці також презентували результати дослідження AGES-Reykjavik. Учені проаналізували ризики в популяції осіб похилого віку Ісландії та припустили, що частота випадків СН зростає приблизно в 2,3 рази до 2040 року, в 3 рази – до 2060 року (Danielsen R. et al., 2017).

У Європі частка серцево-судинних захворювань у структурі причин смертності поступово зменшується, онкопатології – зростає. Водночас кількість хворих на СН і госпіталізацій через СН є сталою (Cleland J.G.F. et al., 2019). У структурі кардіоваскулярної смертності простежуються такі тенденції: кількість пацієнтів, яких госпіталізують із гострим коронарним синдромом, незначно зменшується; кількість летальних випадків серед хворих із зупинкою серцевої діяльності, не пов'язаною з ішемічною хворобою серця (ІХС) й аритмогенними станами, зменшується; кількість смертей, асоційованих із фібриляцією передсердь (ФП), аритмогенними станами, збільшується, проте найвідчутніше зростання демонструє смертність, асоційована в т. ч. із СН.

Яким є типовий пацієнт із СН, котрий мешкає у Європейському регіоні? За даними EHFS II Registry (n=3580), це особа (частіше чоловік) похилого віку (≈70 років), 60% хворих страждають на артеріальну гіпертензію (АГ), 54% – на ІХС, у понад 33% виявляють цукровий діабет (ЦД), у 40% – ФП; досить часто трапляються дисфункція нирок і ниркова недостатність, анемія (Sliwa K., 2013).

Алгоритм діагностики в разі підозри на СН із негострим початком передбачає три етапи:

- збір анамнезу та фізикальне обстеження з метою виявлення специфічних ознак, асоційованих із затримкою рідини;

- визначення концентрації біомаркерів – натрійуретичного пептиду (>35 пг/мл), мозкового натрійуретичного пептиду (>125 нг/мл); на нинішньому етапі ці дослідження в Україні використовуються досить обмежено;

- ехокардіографія (ЕхоКГ) – обов'язково!

У деяких ситуаціях дозволяється з першого етапу діагностики переходити відразу на третій.

Виділяють різні фенотипи СН (табл.): зі зниженою ФВ (СН-знФВ), із проміжною ФВ (СН-прФВ) та зі збереженою ФВ (СН-збФВ).

Тип СН	СН-знФВ	СН-прФВ (midrange-діапазон)	СН-збФВ
Критерії	1	Симптоми ± ознаки ¹	Симптоми ± ознаки ¹
	2	ФВ ЛШ <40%	ФВ ЛШ 40-49%
	3	<ul style="list-style-type: none"> ■ підвищений рівень натрійуретичного пептиду²; ■ щонайменше 1 додатковий критерій: <ul style="list-style-type: none"> - гіпертрофія лівого шлуночка та/або передсердя; - діастолічна дисфункція 	<ul style="list-style-type: none"> ■ підвищений рівень натрійуретичного пептиду²; ■ щонайменше 1 додатковий критерій: <ul style="list-style-type: none"> - гіпертрофія лівого шлуночка та/або передсердя; - діастолічна дисфункція

Примітки: * адаптовано відповідно до Європейських рекомендацій із СН (2016); ¹ ознаки можуть бути відсутні на початковій стадії СН (особливо за СН-збФВ) і в пацієнтів, які перебувають на терапії діуретиками; ² натрійуретичний пептид >35 пг/мл та/або мозковий натрійуретичний пептид >125 пг/мл.

Узгоджена позиція існує тільки щодо пацієнтів із СН-знФВ: для встановлення діагнозу достатньо клінічної маніфестації, даних ЕхоКГ і ФВ ЛШ <40%. Коли ФВ ЛШ >40%, доцільно зробити три діагностичні кроки: для верифікації діагнозу потрібні або виявлення структурних змін за даними ЕхоКГ, або підвищені показники натрійуретичного / мозкового натрійуретичного пептиду. Хворих на СН із діапазоном ФВ ЛШ 40-49% відносять до групи з проміжною ФВ. На мою думку, пацієнтів із СН-збФВ слід лікувати відповідно до рекомендацій для СН-знФВ.

У 2019 році Асоціація СН (HFA) й ESC оприлюднили спільні рекомендації щодо діагностики СН-збФВ (Pieske B. et al). Алгоритм передбачає три кроки: оцінку клінічних проявів, електрокардіографію в амбулаторних умовах (крок 1); лабораторні тести й ЕхоКГ із залученням кардіолога (крок 2); функціональне тестування з ехокардіографічними або інвазивними гемодинамічними навантажувальними тестами, зокрема тредміл-тест з ЕхоКГ, для підтвердження діастолічної дисфункції (крок 3).

У контексті обговорення фенотипів СН з'являються закономірні запитання. ФВ ЛШ і рівень смертності: де нижня межа ризику? Чи можна вважати відносно безпечним перебіг СН-збФВ (>50%)? У дослідженні за участю понад 200 тис. пацієнтів G.J. Wehner і співавт. (2020) вивчали залежність рівня смертності від ФВ ЛШ, зіставляли показники в різних вікових, гендерних групах, намагаючись визначити нижню межу ризику. Значення ФВ ЛШ

у діапазоні 60-65% асоціювалося з гіршими показниками виживання незалежно від віку, статі чи інших супутніх захворювань, як-от СН (у групах ФВ <35-40% і ФВ ≥70% показники виявилися зіставними). Це дослідникам дало змогу зробити припущення про існування ще одного фенотипу СН – із підвищеною ФВ ЛШ.

Ф.Р. Vroowers і співавт. (2013) порівняли два фенотипи (СН-знФВ і СН-збФВ) за впливом на клінічні характеристики та прогноз. Результати дослідження PREVENT (n=8592) продемонстрували тенденцію до збільшення кількості госпіталізацій між популяціями. Як зазначають Л.Н. Lund і співавт. (2017), рекомендації з лікування СН-знФВ імплементуються в практику швидше й демонструють кращі клінічні результати порівняно з лікуванням СН-збФВ.

Лікування СН: особливості та нюанси

Хочу наголосити, що універсального протоколу для лікування всіх фенотипів СН не існує.

Які ж немедикаментозні втручання слід застосовувати в комплексній терапії?

Насамперед це контроль артеріального тиску. Дорослим пацієнтам із СН-знФВ рекомендується зниження артеріального тиску <130/80 мм рт. ст. Чіткіших алгоритмів наразі не існує.

Також усім пацієнтам із СН радять дотримуватися фізичної активності: регулярні аеробні навантаження, ходьба (10-20 км/тиж). Це дієвий спосіб профілактики саркопенії, втрати м'язової маси й сили. Водночас не можна згадати т. зв. парадокс маси тіла: кращі показники виживання фіксуються в когорті пацієнтів із СН, які мають підвищену масу тіла чи 1 ступінь ожиріння. Рекомендуючи хворим заходи для зниження маси тіла, слід переконатися, що воно відбувається не за рахунок остеопорозу, саркопенії, а забезпечується зменшенням жирових відкладень і проходить в умовах адекватних фізичних навантажень (пацієнт повинен рухатися, оскільки це покращує рівень виживання).

Більш адаптованим і структурованим є протокол лікування пацієнтів із СН-знФВ, який, на моє переконання, варто застосовувати в усіх хворих із ФВ ЛШ <50% (рис.). Цю гіпотезу підтверджує низка наукових робіт 2019 року, в рамках яких аналізували терапевтичну відповідь на застосування β-блокаторів (ББ): у популяціях пацієнтів із ФВ ЛШ <40 та <50% вона виявилася практично однаковою.

Сучасна фармакотерапія СН має комбінований характер (трикомпонентний).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) додають до ББ для зниження ризику госпіталізації та смерті при порушеннях ритму, ішемії міокарда, постінфарктних станах; або ББ додають до ІАПФ (за наявності дилатаційної кардіопатії, міокардиту). Рекомендованими до застосування є антагоністи альдостерону, серед яких найбільшу доказову базу має еплеренон, котрий призначають

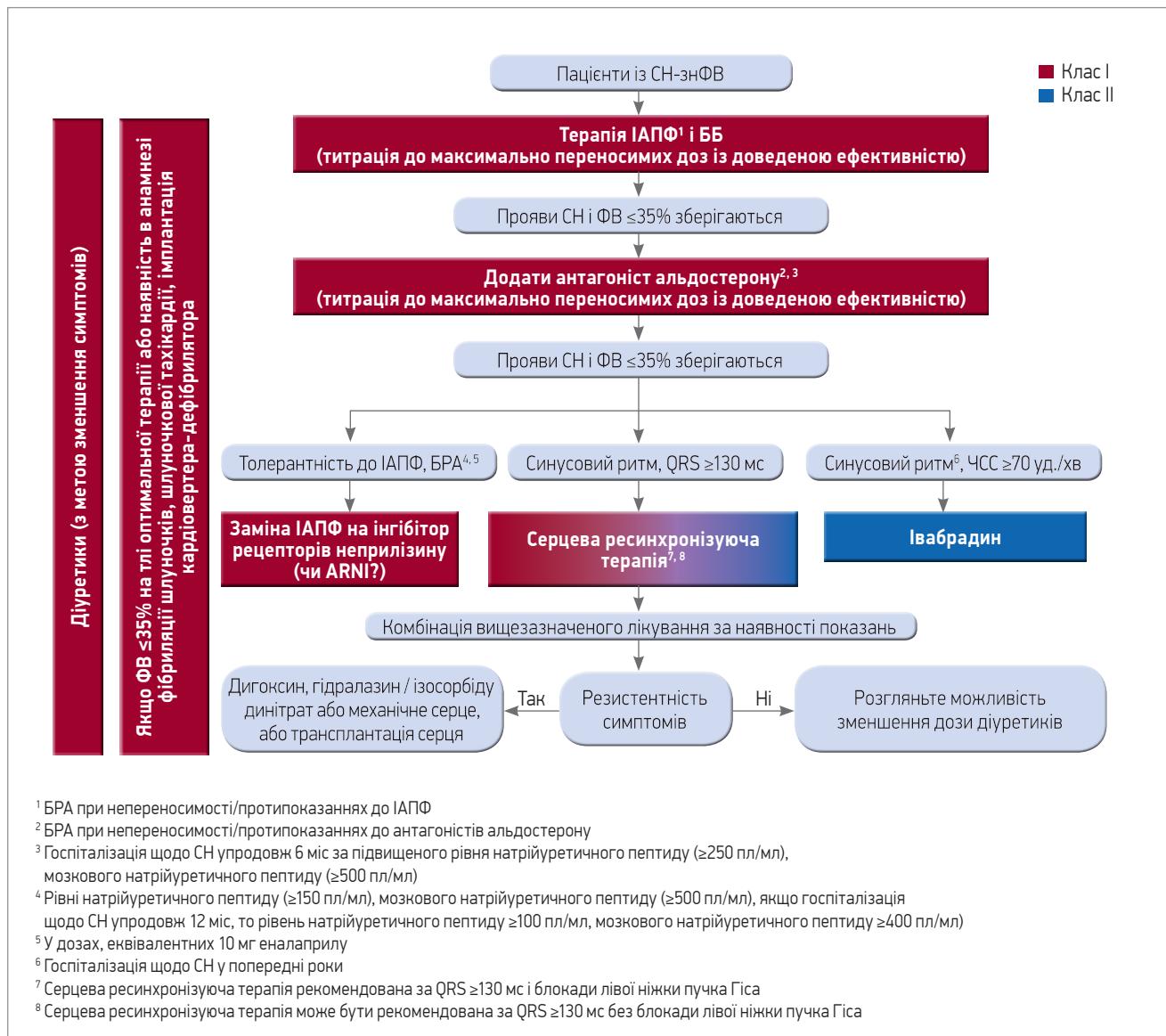


Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із СН-зФВ II-IV функціонального класу за NYHA

Адаптовано відповідно до Європейських рекомендацій із ХСН (2016)

додатково до ІАПФ і ББ для зменшення ризику госпіталізації та рівня смертності.

До протоколу внесено 5 препаратів ІАПФ: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл (представлені на вітчизняному ринку), трандолаприл (не представлений в Україні).

5 правил щодо призначення ІАПФ

1. Стартувати з мінімальних доз (25-50% від рекомендованої хворим на АГ).
2. Розпочинати повільно.
3. Поступово підвищувати дозу до цільової.
4. Уникати гіпотензії.
5. Моніторувати функцію нирок.

- ! Упродовж 2 тиж після першого призначення ІАПФ слід щонайменше 1 раз визначити швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ): якщо вона буде зниженою більш ніж на 25%, терапію ІАПФ слід припинити.

Серед ІАПФ у лікуванні СН широко застосовується еналаприл. У разі СН і безсимптомної дисфункції ЛШШ використовується схема: 1-3-й день – 2,5 мг 1 р/добу; 4-7-й день – 5 мг/добу в 2 прийоми; 2-й тиждень – 10 мг/добу в 1-2 прийоми; 3-4-й тиждень – 20 мг/добу в 1-2 прийоми. Режим 2 р/добу сприяє зменшенню ймовірності епізодів гіпотензії. На основі власного досвіду можна рекомендувати препарат Берліприл®, який забезпечує хороші клінічні результати та має широкий спектр дозувань (5, 10, 20 мг).

Обов'язкова складова терапії СН – ББ (карведилол, бісопролол, небіволлол, метопрололу сукцинат). Серед ББ переконливу доказову базу в популяції хворих похилого віку з різними фенотипами СН має небіволлол (Небілет®), який характеризується високою селективністю, позитивно впливає на дисфункцію ендотелію (вона прямо пов'язана з тубулярними змінами та натрійурезом). У дослідженні SENIORS небіволлол зменшував частоту летальних наслідків

і госпіталізацій (переважно за рахунок зменшення випадків раптової смерті). ББ запобігають раптовій смерті при СН, новим випадкам ішемії, кардіоваскулярним ускладненням, аритміям, але не забезпечують зменшення вираженості задишки. Із цією метою призначаються ІАПФ.

У європейських рекомендаціях із лікування правощлуночкової дисфункції при СН-зФВ оптимальним ББ вважається небіволлол, який покращує результат тесту з 6-хвилинною ходьбою (функціональний стан серця), має вазодилатаційний ефект, є високоселективним. Як дуже перспективний у зазначеній когорті, експерти оцінили ранолазин, особливо при супутній стенокардії та легеневій гіпертензії.

При СН-зФВ, ЦД у пацієнтів із нирковою дисфункцією рекомендується застосування ліпофільних, а не гідрофільних ББ (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association). Небіволлол є саме ліпофільним ББ. Наші дані свідчать, що застосування небіволлолу (Небілету) протягом кількох місяців у пацієнтів із СН зі зниженою ШКФ сприяло покращенню функціонального стану нирок.

Що стосується третього компонента терапії СН (еплеренон), то в американських рекомендаціях зазначено про доцільність призначення препарату пацієнтам із СН із ФВ $\geq 45\%$ (а не тільки хворим із СН-зФВ). Однак ШКФ має бути >30 мл/хв/1,73 м², а рівень калію <5 ммоль/л (через ризик затримки калію в осіб із нирковою недостатністю).

Чому трикомпонентна терапія замінила двокомпонентну? Після впровадження ІАПФ до схем лікування СН річний рівень смертності від цієї патології знизився приблизно на 3% (з 15,5 до 12,4%; SOLVD-T, 1991), ББ додатково до ІАПФ – на 4% (з 11,9 до 7,8%, CIBIS + MERIT-HF, 1999), антагоністів альдостерону як третьої складової – ще на 1% (із 7,06 до 6,09%; EMPHASIS-HF, 2011). Загалом за час імплементації трикомпонентної схеми річний рівень смертності внаслідок СН зменшився у 2,5 раза (з 15,6 до 6,09%).

Базуючись на результатах досліджень PARAGON/PARADIGM (інгібітор неприлізину сакубітрил/валсартан), TOPCAT (еплеренон, ББ), SHARM (кандесартан), можна зробити такий висновок: накопичена на сьогодні доказова база використання цих препаратів при СН із ФВ ЛШШ до 55%. Саме тому пацієнтів із СН-зФВ та СН-прФВ потрібно лікувати за тими самими принципами, що й хворих на СН-зФВ.

На всіх етапах лікування СН на розсуд лікаря допускається застосування діуретиків. Очікувалося, що після переходу на трикомпонентну терапію кількість призначень діуретиків зменшиться, проте це так і не стало реальністю. Цікаво, що більша схильність до формування набряків, задишки, підвищення тиску в легеневій артерії спостерігається серед пацієнтів із СН-зФВ.

Зазвичай у практиці використовуються петльові діуретики – фуросемід і торасемід. Фуросемід раджу використовувати лише як ургентну допомогу, оскільки він характеризується низькою біодоступністю, знижує ШКФ при збільшенні діурезу, виводиться тільки нирками. Дослідження TORIC, де порівнювали фуросемід і торасемід, продемонструвало, що показник смертності (кардіоваскулярної та раптової) в групі використання фуросеміду значно вищий. Отже, перевагою торасеміду (Трифас®) є забезпечення кращої виживаності.

В якому режимі застосовувати та коли відмінити петльові діуретики? Чітких відповідей у спеціалістів немає. У 2019 році в Європі розпочалося клінічне дослідження, котре, як очікується, встановить, коли краще припинити амбулаторне лікування діуретиками в стабільних пацієнтів з умовно контрольованою СН.

- ! Хворі на СН повинні мати вдома ваги та кожні 2-3 дні перевіряти показник маси тіла. Якщо спостерігається збільшення на ≥ 2 кг, слід задуматися про ймовірну затримку рідини й використання діуретиків.

У разі недостатньої ефективності фармакотерапії європейські рекомендації передбачають персоналізований підхід (при синусовому ритмі та ЧСС ≥ 70 уд./хв – івабрадин, при блокаді лівої ніжки пучка Гіса – серцева ресинхронізуюча терапія; також серед можливих опцій – антагоністи неприлізину із сартанами, імплантація кардіовертера-дефібрилятора тощо).

Як допоміжні засоби застосовуються серцеві глікозиди, зокрема дигоксин (у мінімальних, адаптованих до пацієнта дозах, із постійним моніторингом стану та вкрай обережно в разі ниркової дисфункції). Використання дигоксину обмежене й виправдане лише при СН із ФП, а також у пацієнтів, які не дотримуються режиму фізичної активності, в т. ч. похилого віку.

Нітрати не рекомендуються Американським товариством кардіологів пацієнтам із СН-зФВ. Препарати цього класу підходять для хворих на СН-зФВ ($<40\%$) і з підтвердженою ішемією.

У разі залізодефіцитної анемії в пацієнтів із СН призначення препаратів тривалентного заліза внутрішньовенно може бути доцільним і покращувати функціональний стан.

- ! Категорично не рекомендується пацієнтам із СН застосування піоглітазону (через ймовірну затримку рідини) та нестероїдних протизапальних препаратів.

Багатообіцяльним варіантом лікування СН вважається дапагліфлозин, який підтвердив ефективність у терапії СН у пацієнтів із ЦД. На нього покладають великі надії, зокрема щодо застосування в популяції із СН, але без ЦД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олександра Марченко**

Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії¹
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами¹
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)¹



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ®

Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викидання $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до будь-якої із допоміжних речовин або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять алскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.

Спосіб застосування.

Дозу препарату слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта та від дії препарату на артеріальний тиск. Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу.

Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{2, *}

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2854 від 10.12.2020, Берліприл 10, Наказ №90 від 20.01.2021, Берліприл 20, Наказ №1186 від 28.05.2019;

² WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

* як монопрепарат

Виробник. Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл 5, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/03, Наказ № 2854 від 10.12.2020; Берліприл 10, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01 № 90 від 20.01.2021; Берліприл 20, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/02, Наказ № 1186 від 28.05.2019



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**