

Серцева недостатність і коморбідність. Сучасний стан та перспективи лікування

19 квітня 2018 р. в Києві відбулася VIII Науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності. Захід організований за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державної установи (ДУ) «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Громадської організації (ГО) «Всеукраїнська асоціація кардіологів України», ГО «Асоціація дослідників України», ГО «Всеукраїнська асоціація превентивної кардіології та реабілітації» та ГО «Українська асоціація фахівців із серцевої недостатності». Головною темою конференції стало висвітлення сучасного стану лікування пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі коморбідних станів та з огляду на мультидисциплінарний підхід. Серед розглянутих питань особливу увагу приділено висвітленню нових наукових підходів до лікування та візуалізації серця при серцевій недостатності, а також сучасних кардіохірургічних та катетерно-абляційних методів лікування серцевої недостатності. У рамках заходу проведено науково-практичний круглий стіл, присвячений питанням стандартизації фармакотерапії хронічної серцевої недостатності у реальній практиці за клінічним сценарієм.

Відкриваючи конференцію, до присутніх звернулися почесний голова, президент Асоціації кардіологів України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», академік, професор **Володимир Коваленко** та президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» професор **Леонід Воронков**.

Зокрема академік **В. Коваленко** у вступному слові до присутніх підкреслив: «Перш за все, хочу вас привітати з початком нашого заходу. Побажати вам плідної роботи та можливості обмінятися власним досвідом і долучитися до всього того нового, що запропоновано в сьогоднішніх доповідях, лекціях та семінарах. Проблема лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) має неабияке соціально-економічне значення, оскільки захворювання залишається потенційно фатальною стадією несприятливого розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Зростаюча поширеність серед різних верств населення лягає величезним фінансовим тягарем на державу та зокрема на органи охорони здоров'я. І ще, — як уточнив оратор, — переважна більшість пацієнтів із СН мають безліч пов'язаних захворювань, які тим чи іншим чином впливають на кінцевий результат лікування. Це так звані коморбідні стани, серед яких цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, ожиріння, гіперурікемія, кардіоміопатія, аритмогенна СН та артеріальна гіпертензія, які суттєво впливають на ефективність фармакотерапії СН. Така ситуація створює передумови пошуку нових шляхів ефективного лікування при СН шляхом мультидисциплінарного підходу, що на сьогодні є найбільш раціональним. Саме з огляду на такий підхід і побудована наша сьогоднішня конференція, учасникам якої я ще раз бажаю плідної роботи».



Далі до присутніх звернувся професор **Л. Воронков**. Як підкреслив головуючий, після такої блискучої промови, де було виголошено основні напрямки роботи конференції, яку зробив попередній доповідач, йому лише залишається надати слово наступному лектору, а присутнім побажати плідної роботи.

До слова був запрошений **Олександр Березін**, професор кафедри внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету. Тема виступу «Біомаркери при гострій та хронічній серцевій недостатності: куди йдемо?» — досить актуальна в сучасній кардіології. Як підкреслив доповідач, діагностика та прогнозування результатів лікування різних форм СН неможливі без виявлення їх ранніх ознак. Попри видані нещодавно рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування СН Європейським та Американськими товариства-

ми кардіологів, чітко не прослідкована їх діагностична роль при СН. Головне, на чому наголосив доповідач, незважаючи на величезну кількість біологічно активних молекул, які визначають при різних станах — від оксидативного стресу, ішемічного пошкодження до неспецифічного запального процесу, — вони мають детектувати міокардіальне ураження при СН та ризик розвитку тих чи інших органних пошкоджень. На сьогодні підвищений інтерес до визначення біомаркерів зумовлений значно спрощеними можливостями їх виявлення практично у всіх біологічних речовинах і в незначних кількостях. Це дає можливість значно здешевити діагностику, перевести її в автоматичний режим і суттєво спростити виявлення СН на ранніх етапах та отримати можливість контролювати процес лікування. Проте таких маркерів стає дедалі більше, число яких перевищило за 500 тис., що створює певні труднощі вибору тестового маркера і трактування отриманих результатів. Отже, вибрані біологічні маркери мають відповідати таким завданням:

- виявлення та діагностика ранніх стадій СН;
- контроль терапії;
- стратифікація ризику розвитку несприятливих подій.

Далі доповідач дав детальну характеристику основним класам біомаркерів, які на сьогодні мають значення для діагностики та лікування різних форм СН і рекомендовані узгоджувальною радою кардіологічних товариств. Серед них такі: натрійуретичні пептиди, цитокини, галектин-3, мікро-РНК та білок sST-2; серцевий білок, що адсорбує жирні кислоти; цистатин-С. Зокрема оратор підкреслив, що натрійуретичні пептиди (NT-pro-BNP і BNP) рекомендовані у комплексі діагностичних заходів при СН:

- для виключення чи підтвердження діагнозу «серцева недостатність» у хворих з неясними ознаками і симптомами — I А;
- для виключення діагнозу СН при її підозрі та за наявності клінічних ознак і симптомів, а також відсутності критичної ситуації — II С.

При цьому, як наголосив доповідач, визначення біомаркерів у хворих із явними клінічними ознаками СН або замість загальноприйнятих методів не рекомендоване.

Водночас натрійуретичні пептиди як біомаркери добре себе зарекомендували у разі стратифікації ризику несприятливих подій та ризику загальної смертності, особливо у комбінації із вищезазначеними іншими біологічними маркерами: розчинним ST-2 і галектином-3. Як зазначив оратор, попри доведену прогностичну цінність галектинів, особливо третього типу, їх визначення у крові має однаковий рівень без тенденції до підвищення, тому визначаються однократно. А виявлення значного підвищення галектину в крові відповідно корелює з таким же високим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій. Тобто — виявлений маркер може суттєво допомогти при стратифікації ризику несприятливих загальних подій при лікуванні пацієнтів із СН.

Далі доповідач дав детальну характеристику іншим відомим на сьогодні біологічним маркерам та визначив їх клінічне значен-

ня. Наголосивши на тому, що попри високу популярність кожного із зазначених біологічних маркерів, їхня цінність не може переважати над доцільністю терапевтичного лікування. А саме — вони не повинні забирати левову частку коштів у лікувальному процесі, як це є на сьогодні. Тому до наведеного переліку біомаркерів, таких як цитокіни, галектин-3, мікро-РНК та білок sST-2 та які мають меншу клінічну значущість, необхідно ставитися неупереджено та не переоцінювати їх роль у лікуванні пацієнтів із СН, як наголосив оратор.



Дмитро Рябенко, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, присвятив свою доповідь ролі блокаторів β -адренорецепторів при лікуванні пацієнтів із СН. Доповідач наголосив на соціальній значущості проблеми СН, підкресливши, що у розвинених країнах це захворювання набуло форми епідемії. Так, лише у структурі загальної летальності щорічний показник смерті від гострої СН і гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності (ХСН) коливається в межах 16–23%, як підкреслив оратор.

Доповідач детально і ґрунтовно зупинився на характеристиці блокаторів β -адренорецепторів у лікуванні пацієнтів із СН, навіть історичну довідку їх першого застосування у клінічній практиці у 70–80 роки ХХ сторіччя. Поза всяким сумнівом, блокатори β -адренорецепторів не втратили свого клінічного значення і в наш час для довгострокового лікування СН. Маючи складну історію клінічного застосування, препарати, тим не менш, суттєво впливають на довгострокову виживаність у пацієнтів із СН, що доведено багатьма дослідженнями. Перш за все їх призначення обґрунтоване у пацієнтів із СН та систолічною дисфункцією II–III функціонального класу, у яких немає протипоказань. Їх застосування суттєво впливає на безпеку лікування хворих, значно знижує загальну смертність і ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень та призводить до зменшення кількості госпіталізацій, пов'язаних із декомпенсацією серцевої діяльності, як наголосив оратор. Таким чином, на сьогодні блокатори β -адренорецепторів займають свою нішу в лікуванні хворих на СН і рекомендовані до застосування кардіологічними товариствами, як Європейським, так і Американським. На сьогодні такі препарати рекомендовано до застосування: бісопролол, метопрололу сукцинат, корведилол та небіволол. Головне, що необхідно пам'ятати, — призначення препаратів має відбуватися під ретельним наглядом лікаря (стаціонар!) та обов'язково в еуволемічних

хворих! Таким чином, необхідно виконати ряд умов для досягнення позитивного результату, як наголосив доповідач:

- призначення починають із мінімальних доз;
- хворий має знаходитись у стані еуволемії;
- терапія блокаторами β -адренорецепторів має призначатися на самих ранніх стадіях захворювання;
- терапія має ознаки поступового нарощування дози до досягнення цільового рівня (максимально переносимої дози).

Далі оратор зупинився на протипоказаннях призначення блокаторів β -адренорецепторів та деяких нюансах вдалого застосування препаратів. Так, серед протипоказань доповідач назвав атріовентрикулярну блокаду 2–3-го ступеня за умови відсутності кардіостимулятора, периферичний атеросклероз, бронхіальну астму та непереносимість препаратів цієї групи. У свою чергу, оратор наголосив на обов'язковій наявності певної концентрації препарату в крові для досягнення клінічного ефекту, яка має бути не нижчою за 50% цільової. Лише за таких умов можна отримати гарантований успіх при лікуванні пацієнтів із СН блокаторами β -адренорецепторів із гарантованим клінічним ефектом, як наголосив доповідач. При цьому дози блокаторів β -адренорецепторів мають призначатися максимально високі, що забезпечить стабільний клінічний ефект. Завершуючи лекцію, оратор детально зупинився на виборі дієвих і рекомендованих блокаторів β -адренорецепторів, способів підбору цільової дози та особливостях призначення препаратів у хворих за наявності миготливої аритмії.

Продовжуючи розгляд актуальних питань лікування пацієнтів із СН при коморбідних станах, професор Л. Воронков детально зупинився на проблемі лікування при нирковій дисфункції (НД).

Ураження серця і нирок доволі поширені захворювання, що співіснують разом, підвищуючи смертність та ризик ускладнень у пацієнтів. Серед коморбідних станів НД доволі часто супроводжує СН і відзначається із частотою до 40%. Одним із основних чинників ризику виникнення НД можна вважати систолічну дисфункцію та зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

У ряді ретроспективних досліджень доведено зв'язок між клінічним перебігом ХСН і розвитком НД, що суттєво погіршує прогноз виживаності пацієнтів. На сьогодні факт наявності НД у пацієнтів із СН розглядається як предиктор розвитку несприятливих подій і потребує нагальних заходів при лікуванні, як підкреслив доповідач.

Оратор наголосив, що, попри зв'язок ниркової патології з їх хронічним захворюванням чи патологією судинного генезу, у $\frac{2}{3}$ хворих на ХСН ця асоціація відсутня і зумовлена розвитком СН, а у хворих у стадії декомпенсації цей показник може сягати 50–70%, як додав Л. Воронков. Це суттєво погіршує прогноз у осіб з ХСН і низькою фракцією викиду лівого шлуночка. Доведено, що зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² підвищує ризик летальності



в 2, 1 раз, а у поєднанні із систолічною дисфункцією — більше ніж у 3 рази.

Існують дані про наявність прямої кореляційної залежності між тяжкістю ХСН і порушенням функції нирок на фоні різних коморбідних станів: артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, склерозу ниркових судин.

Важливість визначення НД у хворих на СН таким чином є завданням першого порядку.

На сьогодні запропоновано ряд маркерів визначення НД: підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові або зниження ШКФ і наявність мікроальбумінурії чи макроальбумінурії (протеїнурії) — показник клубочкової деструкції.

Водночас маркерами несприятливого розвитку кардіальних подій у хворих на ХСН на фоні НД є рівень цистатину С у сироватці крові. Його підвищення на сьогодні розглядається як незалежний предиктор ранньої кардіальної смерті у хворих із помірно лівошлуночковою дисфункцією. Водночас визначення в сечі величини мікроальбумінурії може відобразити стан канальцевої дисфункції (тубулопатії). Вона до певної міри корелює з величиною Na-урезу і віддзеркалює стан НД. Особливо це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів із ХСН у стадії декомпенсації. І якщо ризик розвитку тубулопатії на фоні гострого стану не є загрозливим, то при лікуванні в разі хронічного стану цей показник особливо чутливий до можливого розвитку НД, як наголосив оратор. Далі доповідач детально на клінічних прикладах виклав схеми лікування пацієнтів із ХСН та НД із застосуванням діуретичної терапії, петльових діуретиків та антагоністів мінералокортикоїдів. Використання всіх наявних засобів діагностики — клінічного калькулятора для визначення ШКФ, маркерів ниркового ураження та індикаторів стратифікації ризику кардіальних подій у пацієнтів із ХСН — дасть змогу ефективно лікувати хворих. Запобігання розвитку НД та сучасне лікування при уже сформованій патології нирок дасть змогу продовжити життя хворих тяжкої категорії.

Продовженням подальших наукових доповідей уже традиційно став практичний семінар у формі інтерактивного спілкування з учасниками Науково-практичної конференції за участю провідних фахівців ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» професора **Юрія Сіренка** та члена-кореспондента НАМН України, професора **Олександра Пархоменка**.

Так, професор Ю. Сіренко детально та ґрунтовно із використанням низки клінічних прикладів висвітлив варіанти лікування

пацієнтів із ХСН на тлі артеріальної гіпертензії. А клінічні приклади О. Пархоменка були присвячені детальному розгляду лікування СН у хворих із міокардіальною дисфункцією на тлі ішемії. Присутні не лише взяли активну участь у обговоренні лікувальної тактики, а й могли висловити свою точку зору та поділитися практичним досвідом. Ця тактика має цілком практичне спрямування і досить добре сприймається учасниками майже на всіх заходах такого рівня.

Друге пленарне засідання було присвячене окремим категоріям пацієнтів із ХСН, оцінці їх клінічного стану та особливостям сучасного ведення.

Доповідь професора **Олега Сичова** стосовно збереження синусового ритму у хворих на ХСН та в яких випадках це конче необхідно робити, зумовила неабиякий інтерес у присутніх. Не менш важливим також була розмова про сучасний стан антикоагулянтної профілактики тромботичних ускладнень у хворих із фібриляцією передсердь. Ця тема привернула особливу увагу, оскільки на сьогодні є значний прогрес з цього питання, з'явилися нові антитромботичні препарати, а це потребує переосмислення існуючих підходів. Саме задля цього проводять такі зібрання, де можна поділитися досвідом і пристати до сучасних технологій, підкреслив О. Сичов.

Тому доповідь стосовно запобігання та лікування венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ХСН виглядала досить логічним продовженням розпочатої розмови про антикоагулянти в кардіологічній практиці. Її виголосив провідний науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» **Ярослав Лутай**.

Аспектами хірургічного лікування пацієнтів із СН, спричиною гіпертрофією міокарда, поділився заступник директора з лікувально-координаційної роботи Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова доктор медичних наук **Костянтин Руденко**. Доповідач висвітлив сучасний стан лікування пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією, наголосивши, що від ресинхронізуючої терапії до міотомії перегородки вивідного тракту лівого шлуночка — велика дистанція. Сьогоднішній стан дає право пропонувати лише хірургічну резекцію у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією як операцію вибору, уточнив доповідач. Така тактика не лише виправдана, але й дає надійні віддалені результати лікування.

*Олександр Осадчий,
фото Сергія Бека*

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Нейропатическая боль: новые подходы в лечении

Нейропатическая боль (НБ) — хронические болевые ощущения, возникающие в результате патологического возбуждения нейронов, отвечающих за реакцию на физическое повреждение организма. Распространенность НБ в мире составляет 5–10%.

Повышенная активность N-метил-D-аспартатного рецептора (NMDAR) связана с центральной сенсibilизацией и хронической болью. Тем не менее антагонисты NMDAR демонстрируют ограниченный терапевтический потенциал, что обусловлено развитием неблагоприятных побочных эффектов. В отдельных исследованиях представлены новые подходы, нацеленные на комплекс NR2B-PSD95-pNOS. В доклинических испытаниях при указанном типе болевых ощущений выявлена терапевтическая эффективность прерывания каскада сигнальных механизмов, следующих за уровнем NMDAR.

В новой работе исследователей Индианского университета в Блумингтоне (Indiana University in Bloomington), США, и Центра биотехнологий Турку (Turku Centre for Biotechnology), Финляндия, оценено участие взаимодействий между нейрональной синтазой оксида азота (pNOS) и адаптерным белком синтазы оксида азота-1 (NOS1AP) в механизмах проноцицептивной передачи сигналов и НБ. На модели грызунов продемонстрирована эффективность экспериментального молекулярного соединения в снижении выраженности НБ, вызванной повреждением нерва или применением стандартной химиотерапии.

Разработка нового препарата стала возможна в результате описания механизма, в соответствии с которым протеин NOS1AP, расположенный в каскаде реакций ниже уровня функционирования pNOS, запускает несколько биологических путей, связанных с аномальной сигнализацией глутамата, включая запуск феномена НБ. Экспериментальная молекула, разработанная для предотвращения передачи pNOS в NOS1AP, уменьшила выраженность двух вариантов НБ у грызунов. В частности, эти формы боли развиваются в результате химиотерапевтического действия паклитаксела или повреждения нервов. Также точечные инъекции препарата мышам способствовали блокаде маркеров ноцицептивной сигнализации в спинном мозге. При этом установлено, что ингибитор NOS1AP не вызывал типичных побочных эффектов нарушенной моторики, наблюдаемых при испытаниях предшественников данного экспериментально-соединения, точкой приложения которых служили непосредственно NMDAR.

Полученные результаты позволили выявить ранее неизвестную, но оказывающуюся значимой мишень в терапии НБ — уровень взаимодействия pNOS-NOS1AP.

Lee W.-H., Li L.-L., Chawla A. et al. (2018) Disruption of nNOS-NOS1AP protein-protein interactions suppresses neuropathic pain in mice. Pain, 159(5): 849–863.

University of Turku (2018) New approach for treating neuropathic pain. ScienceDaily, May 4.

Наталья Савельева-Кулик