



Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова,
О. О. Янкевич, М. В. Філоненко
Харківський національний медичний університет

Екзокринна недостатність підшлункової залози на тлі хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: механізми розвитку та шляхи їхньої корекції. Огляд

Метою огляду є обговорення доказових даних щодо механізмів розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду, їхніх клінічних наслідків і сучасних шляхів їхньої корекції. Результати сучасних досліджень свідчать про високу поширеність атрофії паренхіми підшлункової залози та заміщення її фіброзною тканиною в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, що супроводжується розвитком екзокринної недостатності підшлункової залози. Окрім того, доведено наявність великої кількості адренергічних рецепторів і всіх компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в судинній мережі підшлункової залози, а також значну залежність її функції від тону парасимпатичної нервової системи, що спричинює ішемію підшлункової залози та дисфункцію ацинарних клітин, відповідальних за продукцію ферментів при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду. Частими наслідками екзокринної недостатності підшлункової залози є синдром мальабсорбції та пов'язані з ним дефіцити амінокислот, жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, мінералів, таких як магній, кальцій, цинк, а також гіпопротеїнемія, саркопенія, остеопороз, зниження імунітету. Синдром мальабсорбції призводить до прогресування метаболічного та структурного ремоделювання міокарда, декомпенсації хронічної серцевої недостатності, значно збільшує ризик госпіталізації та смертності. За результатами огляду літератури зроблено висновок, що своєчасне виявлення й адекватне лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, а також рання діагностика екзокринної недостатності підшлункової залози за рівнем фекальної еластази-1, скринінг на наявність нутритивних дефіцитів, призначення адекватної замісної ферментної терапії і суплементів для корекції рівня есенціальних нутрієнтів відіграють провідну роль у профілактиці та лікуванні екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду.

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, симпатoadреналова система, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, мальабсорбція, дефіцит есенціальних нутрієнтів.

Лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду (ХСНзФВ) є однією з клінічно значущих проблем сучасної медицини. Актуальність проблеми зумовлена високим рівнем ускладнень, смертності та значним

зниженням якості життя пацієнтів із ХСНзФВ. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) у загальній популяції становить близько 1–2%, на частку ХСНзФВ припадає 50% випадків

© 2025 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 22/01/2025. Прийнято до друку • Accepted 03/03/2025

Контактна інформація • Corresponding author

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології
E-mail: lvzhuravlova@knmu.edu.ua. <http://orcid.org/0000-0002-0051-3530>

ХСН [15, 20]. ХСНзнФВ характеризується надмірною активацією симпатоадреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС), пригніченням парасимпатичної нервової системи, зниженням перфузії, венозним застоєм у периферичних тканинах, перерозподілом кровотоку від органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і нирок до центральних вен, затримкою натрію та рідини в організмі зі збільшенням об'єму циркулюючої крові, розвитком системного запалення і окисного стресу. Зазначені патогенетичні механізми спричинюють перенавантаження міокарда та судин, порушення трофіки й метаболізму серця та периферичних тканин, що призводить до прогресування ремоделювання міокарда й поліорганної дисфункції. Наявність великої кількості адренергічних рецепторів і всіх компонентів РААС у судинній мережі органів травної системи, а також значна залежність їхньої функції від тону парасимпатичної нервової системи часто спричинює розвиток дисфункції при ХСНзнФВ. Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) є поширеним ускладненням ХСНзнФВ. За даними сучасних досліджень, поширеність ЕНПЗ серед пацієнтів із ХСН III–IV класу за NYHA становить 70% [8], а серед пацієнтів із ХСН I–II класу – 56% [40]. Візуалізаційні та гістологічні дослідження тканини підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів із ХСНзнФВ демонструють атрофію паренхіми та заміщення її фіброзною тканиною, що підтверджує наявність зв'язку між гемодинамічними, нейрогуморальними й метаболічними порушеннями при ХСНзнФВ і розвитком ЕНПЗ [36]. Типовими виявами ЕНПЗ є розвиток порушення травлення (мальдігестія) і всмоктування поживних речовин у кишечнику (мальабсорбція), про що свідчать характерні кишкові симптоми – часті рідкі випорожнення, стеаторея, дискомфорт або біль у животі, особливо після прийому їжі, зниження маси тіла, незважаючи на нормальний або підвищений апетит, дефіцит есенціальних нутрієнтів: амінокислот, жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, таких мінералів, як магній, кальцій, цинк, гіпопротеїнемія, а також клінічні ускладнення – саркопенія, остеопороз, зниження імунітету [24, 37, 38]. Синдром мальабсорбції спричиняє прогресування метаболічного й структурного ремоделювання міокарда, декомпенсації ХСНзнФВ, значно підвищує ризик госпіталізації та смертності. Таким чином, ХСНзнФВ і ЕНПЗ мають взаємобтяжувальний перебіг. Розірвати це хибне коло може лише своєчасна діагностика та патогенетичне лікування обох патологічних станів.

Мета огляду – обговорити наявні доказові дані щодо механізмів, які спричинюють розвиток ЕНПЗ при ХСНзнФВ, їхні клінічні наслідки та сучасні шляхи корекції.

Огляд літератури проведено з використанням PubMed, Google Scholar, Cochrane Library і MEDLINE. Кілька термінів використовували в поєднанні («екзокринна», «зовнішньосекреторна», «недостатність», «дисфункція», «підшлункової залози», «хронічна», «серцева», «недостатність», «зі зниженою фракцією викиду», «лікування», «діагноз», «визначення», «патофізіологія» та «патологія». Ці результати були обмежені клінічними дослідженнями [8, 36, 40], клінічними протоколами, консенсусами й результатами симпозіумів [10, 24, 37, 38], опублікованими англійською мовою в 2016–2024 рр. (понад 50% – за останніх 5 років). Окрім того, використовували посилання з цих текстів (понад 50% – за останніх 5 років).

Визначення та класифікація хронічної серцевої недостатності

Згідно зі спільною настановою Американського коледжу кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (AHA) і Американського товариства серцевої недостатності (HFSA), затвердженою в 2021 р., а також оновленими клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) за 2023 рік, ХСН визначають як клінічний синдром, спричинений структурними та функціональними порушеннями серця, що призводять до підвищення внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнього серцевого викиду в спокої, та/або під час фізичного навантаження, і супроводжується лабораторно підтвердженим підвищенням рівня натрійуретичних пептидів та об'єктивними ознаками легеневого чи системного застою, типовими симптомами якого є задишка, набряки на гомілкях та стопах, хронічна втома і хрипи в легенях [15, 20].

Остання класифікація ХСН впроваджена в 2021 р. У результаті співпраці ACC, AHA і HFSA виділено чотири стадії, які характеризують прогресування захворювання [15]:

- *Стадія А*: ризик розвитку ХСН (наявність чинників ризику, але без симптомів і структурних змін серця);
- *Стадія В*: пре-ХСН (структурні зміни серця, але без симптомів ХСН);
- *Стадія С*: симптомна ХСН (наявність симптомів ХСН за структурних змін серця);
- *Стадія D*: тяжка ХСН, що прогресує (рефрактерна ХСН, яка потребує спеціалізованого лікування).

Сучасна класифікація ХСН за фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) має такий вигляд:

- *ХСН зі зниженою ФВ*: симптомна ХСН із ФВ ЛШ $\leq 40\%$;
- *ХСН із помірно зниженою ФВ*: симптомна ХСН із ФВ ЛШ $41-49\%$;
- *ХСН зі збереженою ФВ*: симптомна ХСН із ФВ ЛШ $\geq 50\%$;
- *ХСН з поліпшеною ФВ*: симптомна ХСН із початковою ФВ ЛШ $\leq 40\%$, зі збільшенням ФВ ЛШ на $\geq 10\%$ порівняно з вихідною ФВ ЛШ і другим вимірюванням ФВ ЛШ $> 40\%$.

Визначення та діагностика екзокринної недостатності підшлункової залози

Згідно з Європейською настановою з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [10] і рекомендаціями American College of Gastroenterology (ACG) та American Gastroenterology Association (AGA) [38], ЕНПЗ — це зниження секреції і/або належної активації травних ферментів ПЗ до рівня, недостатнього для повноцінного перетравлювання поживних речовин. Екзокринна недостатність ПЗ призводить до мальдигестії та мальабсорбції, виявами чого є характерні кишкові симптоми, дефіцит есенціальних нутрієнтів та їхні клінічні наслідки [10, 38].

Найбільш поширеним і доступним методом діагностики ЕНПЗ є визначення концентрації фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у напівтвердому або твердому зразку калу за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Значення ФЕ-1 < 200 мкг/г свідчать про ЕНПЗ: $100-200$ мкг/г — помірна недостатність, < 100 мкг/г — тяжка недостатність. Однак діарея може спричинити розрідження ФЕ-1, що призводить до хибно низьких результатів. За наявності симптомів мальабсорбції при нормальному рівні ФЕ-1 діагноз ЕНПЗ малоймовірний. У такому випадку слід провести диференційну діагностику з іншими захворюваннями кишечника, такими як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, синдром надмірного бактеріального росту, діабетична ентеропатія, діабетична автономна нейропатія кишечника, целиакія та синдром подразненого кишечника [10, 38].

Концентрація ФЕ-1 відповідає рівням синтезу і секреції основних панкреатичних ферментів — амілази, ліпази і трипсину. Оскільки ФЕ-1 виводиться з калом у незмінному вигляді, визначення її концентрації є досить чутливим і специфічним методом оцінки екзокринної функції ПЗ. Застосування замісної ферментної терапії (ЗФТ) не впливає на рівень ФЕ-1. Для визначення рівня ФЕ-1 немає потреби припиняти ЗФТ, оскільки

це не вплине на точність діагностики [24, 38]. Згідно з рекомендаціями American College of Gastroenterology (ACG), значення ФЕ-1 в діапазоні $100-200$ мкг/г вказує на помірну ЕНПЗ з чутливістю до 75% , пацієнти з такими показниками потребують подальшого дообстеження для підтвердження діагнозу, проведення диференційної діагностики та визначення оптимальної стратегії лікування. Взагалі оптимальним рівнем ФЕ-1 вважається близько 500 мкг/г. Вміст ФЕ-1 $200-500$ мкг/г у 50% випадків можуть бути пов'язані з легкою формою ЕНПЗ [34]. Попри те що при рівні ФЕ-1 $200-500$ мкг/г ЕНПЗ зазвичай компенсована, у пацієнтів із такими показниками можлива наявність нутритивних дефіцитів і користь від призначення ЗФТ. Результати досліджень показали, що $30-50\%$ пацієнтів із легким ступенем ЕНПЗ можуть мати дефіцит жиророзчинних вітамінів, мінералів і ознаки порушення засвоєння білка. З огляду на це рекомендується оцінювати нутритивний статус у пацієнтів із рівнем ФЕ-1 $200-500$ мкг/г та призначити ЗФТ для корекції дефіцитів і поліпшення загального стану пацієнтів [37].

Рівні ФЕ-1 ≤ 100 мкг/г вказують на тяжку ЕНПЗ із чутливістю 95% [38]. У $30-50\%$ випадків тяжкої ЕНПЗ виникають суттєві дефіцити жиророзчинних вітамінів, мінералів, особливо кальцію, магнію та цинку, гіпопротеїнемія. З огляду на високий ризик нутритивних дефіцитів у пацієнтів із тяжкою ЕНПЗ рекомендовано регулярне обстеження та відповідне лікування, зокрема замісну ЗФТ і нутритивну підтримку суплементами.

Найточнішим методом і золотим стандартом прямої оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ є секретин-холецистокініновий тест, який дає змогу оцінити секрецію панкреатичних ферментів та бікарбонату у відповідь на стимуляцію. Це дослідження виконують за допомогою дуоденального зонда, що дає змогу безпосередньо виміряти концентрацію ферментів у дуоденальному вмісті. Однак доступність цього методу є низькою, його використовують переважно у наукових дослідженнях. Для оцінки прохідності панкреатичних протоків і секреції бікарбонату, що необхідно для нейтралізації шлункової кислоти та створення оптимального рН у просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК), можна застосовувати магнітно-резонансну холангіо-панкреатографію (МРХПГ) або ендоскопічну ультразвукову панкреатографію. Обидва дослідження проводять зі стимуляцією секретином. Вони мають обмежену доступність у рутинній клінічній практиці [6, 10, 24, 37, 38].

Для діагностики й визначення ступеня тяжкості мальабсорбції при ЕНПЗ використовують лабораторні дослідження. Ознаками мальабсорбції є коефіцієнт всмоктування жиру < 95 %, наявність неперетравлених жирів, білків і вуглеводів у копрограмі, анемія, гіпоальбумінемія, гіпотрансферинемія, зниження рівня жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і електролітів (натрію, калію, кальцію, магнію, цинку) [10, 23, 36–38].

Тест на визначення екскреції жиру з калом і ¹³С-тригліцеридний дихальний тест дають змогу оцінити тяжкість синдрому мальабсорбції та ефективність ЗФТ при ЕНПЗ. Надмірна екскреція жиру з калом підтверджує наявність стеатореї, що є ознакою декомпенсації ЕНПЗ або недостатньої ефективності ЗФТ. При проведенні ¹³С-тригліцеридного дихального тесту пацієнт перорально приймає мічені ¹³С-тригліцериди. У результаті їхнього метаболізму синтезується ¹³С-мічений вуглекислий газ, який можна виявити у видихуваному повітрі. Цей метод дає змогу оцінити активність ліпази в ДПК, ефективність перетравлювання жирів і зробити висновки про ефективність ЗФТ [28].

Патогенез екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду

Основними механізмами розвитку ЕНПЗ при ХСНзнФВ є гіперперфузія, венозний застій, активація РААС і САС, пригнічення парасимпатичної нервової системи й синтезу гормонів кишечника холецистокініну і секретину, низькоінтенсивне системне запалення та окисний стрес [1].

Роль гемодинамічних порушень у розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду

Декомпенсація ХСНзнФВ характеризується розвитком компенсаторної системної вазоконстрикції, яка спрямована на збереження достатнього кровопостачання мозку, серця інших ключових органів в умовах зниженої систолічної функції міокарда [27]. Ця гемодинамічна відповідь виникає шляхом надмірної активації РААС та САС і значно виражена в мезентеріальному судинному руслі, що призводить до гіперперфузії та венозного застою в органах ШКТ, приєднання запалення й окисного стресу, тромбозів мікросудин, апоптозу клітин і заміщення їх сполучною тканиною. Окрім того, вазоконстрикція

судин ШКТ спричинює перерозподіл кровотоку, що супроводжується збільшенням наповнення центральних вен, які повертають кров до серця. Цей патогенетичний механізм призводить до додаткового перевантаження міокарда об'ємом, дилатації камер серця, подальшого зниження ФВ і збільшення застійних явищ у периферичних тканинах [8, 15, 19, 20, 22, 24, 32]. За результатами сучасних досліджень, у пацієнтів із ХСНзнФВ спостерігається значне зниження перфузії та венозний застій у тканині ПЗ, що незалежно спричиняє атрофію та фіброз її паренхіми. Дисциркуляторне ураження ПЗ виникає вже через кілька тижнів підсиленої активації РААС і САС та супроводжується значною запальною відповіддю й пошкодженням ацинарних клітин. Зазначені патологічні процеси лежать в основі розвитку ЕНПЗ у пацієнтів із ХСНзнФВ [8, 13].

Роль порушень нейрогуморальної регуляції в розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду

У пацієнтів із ХСНзнФВ спостерігається пригнічення парасимпатичної нервової системи. Це порушує функціонування вагусної стимуляції, яка відіграє ключову роль в активації екзокринної функції ПЗ після прийому їжі. Такий вегетативний дисбаланс спричиняє розвиток ЕНПЗ [41]. Окрім того, велику роль у регуляції екзокринної функції ПЗ відіграють ентеропанкреатичні рефлексі. Гормон тонкого кишечника холецистокінін, що секретується у відповідь на наявність білків і жирів у просвіті ДПК, стимулює вагусні нейрони, які відіграють провідну роль в активації секреції травних ферментів екзокринними клітинами ПЗ. При ХСНзнФВ дисфункція парасимпатичної нервової системи призводить до пригнічення цього важливого механізму [8]. Секретин виділяється ендокринними клітинами тонкого кишечника у відповідь на наявність шлункової кислоти в просвіті ДПК та стимулює секрецію бікарбонату протоковими клітинами ПЗ, що забезпечує нейтралізацію шлункової кислоти і створює оптимальні умови для активації панкреатичних ферментів [38]. Гіперперфузія та венозний застій, низькоінтенсивне системне запалення й автономна нейропатія кишечника при ХСНзнФВ спричинюють порушення секреції холецистокініну та секретину і, відповідно, пригнічення ентеропанкреатичних рефлексів, що також призводить до розвитку ЕНПЗ [24, 37, 38].

Патогенетичне лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду

Згідно зі спільними клінічними рекомендаціями Американської асоціації серця (АНА), Американського коледжу кардіологів (ACC) й Американської асоціації серцевої недостатності (HFSA), а також із настановою Європейського товариства кардіологів (ESC) патогенетичне лікування ХСНзФВ передбачає застосування комбінації чотирьох класів препаратів: 1) інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або антагоніста рецепторів ангіотензину II, або комбінація сакубітрілу та валсартану, 2) інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ), 3) кардіоселективного β -адреноблокатора, 4) антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Згідно з результатами сучасних метааналізів, своєчасне призначення всіх ключових компонентів патогенетичної терапії при ХСНзФВ дає змогу знизити щорічну смертність у 4 рази [15, 20, 32].

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Ефективність іНЗКТГ емплагліфлозину та дапагліфлозину в лікуванні ХСНзФВ у пацієнтів як із цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2), так і без нього доведена в багатьох сучасних дослідженнях [15, 20]. У дослідженні EMPEROR-Reduced застосування емплагліфлозину в дозі 10 мг/добу протягом 6 міс на 30 % знизило ризик госпіталізації через декомпенсацію ХСНзФВ і на 25 % — загальну смертність, а також поліпшило показники функції нирок у пацієнтів як із ЦД-2, так і без нього [9]. Дослідження EMPA-REG OUTCOME, яке оцінювало ефекти прийому емплагліфлозину в дозі 10 мг/добу протягом 6 міс у пацієнтів із ЦД-2 і високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, показало зниження ризику серцево-судинної смерті на 38 % та ризику декомпенсації ХСН на 35 % [12]. Дослідження DAPA-HF продемонструвало, що застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг протягом 6 міс зменшувало ризик серцевої смерті або госпіталізацій з приводу ХСН на 26 % [5]. У дослідженні EMPEROR-Preserved емплагліфлозин знизив ризик смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації через погіршення ХСН у пацієнтів із помірно зниженою або збереженою ФВ на 21 % порівняно з плацебо [7]. У дослідженні DECLARE-TIMI 58 прийом 10 мг дапагліфлозину на добу протягом 4 років зменшив ризик серцево-судинної смерті на 17 %, госпіталізації

через декомпенсацію ХСН — на 27 % та сповільнив прогресування ниркових захворювань порівняно з плацебо. Клінічна настанова ESC 2021 р. рекомендує застосування іНЗКТГ як однієї з ключових груп препаратів для лікування та поліпшення прогнозу ХСНзФВ (клас доказовості I). У схему патогенетичного лікування ХСНзФВ залучено іНЗКТГ незалежно від наявності ЦД-2 згідно з клінічними рекомендаціями ACC/АНА/HFSA 2022 р. [26].

Основним механізмом дії іНЗКТГ, який робить їх ефективними в лікуванні ХСНзФВ, є блокування натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу в проксимальних канальцях нирок, що зменшує ниркову реабсорбцію глюкози, натрію та рідини й збільшує їхню екскрецію із сечею. У результаті зменшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК), центральний венозний тиск, переднавантаження шлуночків, системне запалення та окисний стрес, що спричиняє сповільнення і регрес патологічного ремоделювання, а також поліпшення функції міокарда та периферичних судин [3, 11].

Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Результати багатьох великих досліджень підтвердили значне зниження частоти декомпенсації ХСНзФВ у пацієнтів, які приймають іАПФ. Дослідження CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1987) уперше показало, що іАПФ значно поліпшує виживаність пацієнтів із ХСНзФВ. У цьому дослідженні застосовували еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу протягом 6 міс у пацієнтів із тяжкою ХСНзФВ (NYHA IV), що знизило річну смертність на 31 % [29]. Згідно з результатами дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction, 1991–1992), застосування еналаприлу в дозі 10 мг двічі на добу протягом 40 міс у пацієнтів із ХСНзФВ і безсимптомною дисфункцією ЛШ (ФВ \leq 35 %) знизило загальну смертність на 16 %, смертність від серцево-судинних причин — на 18 %, частоту госпіталізацій через ХСНзФВ — на 26 % [21]. Дослідження ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival, 1999) показало, що застосування лізиноприлу в дозі 5–35 мг/добу протягом 46 міс у пацієнтів із ФВ \leq 30 % знизило частоту госпіталізацій з приводу ХСН на 15 % [22]. За даними дослідження AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993), застосування раміприлу в дозі 2,5–10,0 мг/добу

протягом 15 міс пацієнтами з клінічними ознаками ХСН після інфаркту міокарда знизило загальну смертність на 27 %, смертність від серцево-судинних причин — на 19 %, ризик розвитку ХСН — на 22 % [39].

Основний механізм дії іАПФ полягає в пригніченні синтезу АТ II. Надлишок АТ II спричинює потужну вазоконстрикцію, стимулює секрецію альдостерону та вазопресину, що зменшує екскрецію натрію й рідини нирками та призводить до збільшення ОЦК. Вказані ефекти спричиняють перенавантаження міокарда тиском та об'ємом, що прискорює його ремоделювання, спричиняє декомпенсацію ХСНзФВ і лежить в основі пошкодження периферичних судин, зокрема стійкого зниження перфузії, атрофії та ЕНПЗ. Таким чином, своєчасне призначення іАПФ знижує ризик погіршення ХСНзФВ і дисфункції не лише загальновідомих периферичних судин, а й органів черевної порожнини, зокрема ПЗ [2, 15, 20]. Згідно з рекомендаціями АНА/ACC/HFSA (2022) та ESC (2021) для ХСНзФВ, перевагу слід віддавати препаратам із доведеним зниженням смертності, а саме раміприлу згідно з результатами дослідження AIRE, лізиноприлу згідно з результатами дослідження ATLAS і еналаприлу згідно з результатами досліджень CONSENSUS та SOLVD [15, 20].

Блокатори рецепторів ангіотензину II

Результати клінічних досліджень показали, що застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) суттєво знижує ризик госпіталізацій і смертності в пацієнтів із ХСНзФВ. Ефекти застосування БРА II аналогічні таким іАПФ і відіграють велику роль у лікуванні ХСНзФВ [15, 20]. У дослідженні SHARM-Alternative зареєстрували зниження відносного ризику серцево-судинної смерті на 13 %, госпіталізації з приводу ХСНзФВ — на 23 % у пацієнтів, які приймали кандесартан протягом 3 років спостереження [14]. Дослідження VALIANT показало, що прийом валсартану протягом 2,5 року на 15 % знизило ризик загальної смертності в пацієнтів із симптомною ХСНзФВ після інфаркту міокарда [35]. У дослідженні NEAAL лосартан у добовій дозі 150 мг порівняно з дозою 50 мг зменшив ризик серцево-судинної смертності на 13 %, ризик госпіталізації через серцеву недостатність — на 13 % у пацієнтів із ХСНзФВ [17]. Згідно з настановами АНА/ACC/HFSA (2022) та ESC (2021), БРА II, такі як кандесартан, валсартан і лосартан, рекомендовані для лікування пацієнтів із ХСНзФВ, особливо в разі непереносності іАПФ [15, 20].

Комбінація сакубітрілу і валсартану

Активний метаболіт сакубітрілу інгібує фермент неприлізин, який розщеплює натрійуретичні пептиди (передсердний і мозковий). Інгібування неприлізину збільшує концентрацію натрійуретичних пептидів у плазмі крові, що зменшує вазоконстрикцію, поліпшує перфузію, підвищує екскрецію натрію та рідини нирками, зменшує ОЦК, сповільнює розвиток фіброзу міокарда, судин і периферичних судин, зменшує перевантаження та поліпшує функцію міокарда, сповільнює прогресування ХСНзФВ. Валсартан блокує рецептори АТ II типу 1, що зменшує вазоконстрикцію, секрецію альдостерону й пов'язану з цим затримку натрію та рідини, схильність до фіброзу. Зменшення ефектів АТ II знижує навантаження на міокард, сповільнює прогресування ХСНзФВ і дисфункції периферичних судин. Результати рандомізованого контрольованого дослідження PARADIGM-HF продемонстрували, що застосування комбінації сакубітрілу і валсартану на 20 % знижувало ризик серцево-судинної смерті, на 21 % — ризик госпіталізації з приводу ХСНзФВ, на 16 % — загальну смертність. Згідно з настановами АНА/ACC/HFSA (2022) та ESC (2021) комбінація сакубітрілу і валсартану рекомендована як пріоритетна альтернатива іАПФ або БРА II для лікування пацієнтів із ХСНзФВ [15, 20, 30].

Кардіоселективні β -адреноблокатори

Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, кардіоселективні β -адреноблокатори бісопролол, карведілол і метопролол є однією з ключових груп препаратів для лікування пацієнтів із ХСНзФВ. Основними терапевтичними ефектами цієї групи препаратів є зниження впливу САС на міокард та судини, що забезпечує зменшення частоти і сили серцевих скорочень, перевантаження міокарда та його потреби в кисні, сповільнення і частковий регрес ремоделювання міокарда, поліпшення ефективності серцевих скорочень, зокрема ФВ ЛШ, зменшення периферичної вазоконстрикції, ризику дисфункції периферичних судин, фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті. Окрім того, блокування β_1 -рецепторів в юктагломерулярних клітинах нирок знижує секрецію реніну та, відповідно, активність РААС [15, 20]. Результати дослідження MERIT-HF продемонстрували, що прийом метопрололу знижує на 34 % ризик смертності в пацієнтів із ХСНзФВ [16]. За даними дослідження SIBIS-II, застосування бісопрололу на 32 % знижувало ризик госпіталізацій у пацієнтів із ХСНзФВ [31].

Дослідження COPERNICUS показало, що карведилол на 35% зменшував ризик смертності в пацієнтів із ХСНзНФВ [23]. Згідно з настановами АНА/АСС/НФСА (2022) та ESC (2021), β-адреноблокатори рекомендовані всім стабільним пацієнтам із ХСНзНФВ, оскільки вони суттєво знижують смертність і ризик госпіталізації, але в пацієнтів із гострою декомпенсацією ХСНзНФВ, особливо при гіпотензії, кардіогенному шоку або значних застійних явищах, використання β-адреноблокаторів слід тимчасово припинити і поступово відновити після стійкого поліпшення стану, оскільки негативний інотропний ефект цих препаратів асоціюється з ризиком подальшого погіршення гемодинаміки [15, 20].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Для ХСНзНФВ характерна надмірна активація РААС, яка призводить до підвищення рівня альдостерону. Надлишок альдостерону спричинює затримку натрію та рідини, збільшує ОЦК, стимулює розвиток запалення, окисного стресу, фіброзу, що призводить до погіршення функції внутрішніх органів. Застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактону та еплеренону пригнічує шкідливі ефекти надлишку альдостерону, що значно знижує ризик смертності в пацієнтів із ХСНзНФВ [15, 20]. Дослідження RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) показало, що додавання спіронолактону до стандартної терапії зменшувало загальну смертність на 30%, ризик госпіталізацій — на 35% у пацієнтів із тяжкою ХСНзНФВ [18]. Результати дослідження EMPHASIS-HF продемонстрували, що еплеренон знижував ризик смерті й госпіталізацій на 37% у пацієнтів із ХСНзНФВ [42]. У дослідженні EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) встановлено, що еплеренон меншував ризик смертності на 15%, ризик госпіталізацій — на 13% у пацієнтів із ХСНзНФВ після гострого інфаркту міокарда [33]. Застосування АМР є важливим компонентом комплексної терапії ХСНзНФВ і рекомендоване сучасними клінічними настановами з лікування ХСН, зокрема АНА/АСС/НФСА (2022) і ESC (2021) [25].

Порядок призначення препаратів при хронічній серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду

Кожен з чотирьох класів препаратів, які використовують для патогенетичного лікування ХСНзНФВ, має протипоказання. Такі

препарати, як іАПФ, БРА II, комбінація сакубітрілу й валсартану, протипоказані при стенозі ниркових артерій, вагітності, гіперкаліємії $> 5,5$ ммоль/л, швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв·1,73м²), тяжкій артеріальній гіпотензії; іНЗКТГ — при швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв·1,73м²), вагітності, діабетичному кетоацидозі, тяжких інфекціях сечовивідних шляхів або статевій системі; кардіоселективні β-адреноблокатори — при гострій серцевій недостатності, декомпенсованій ХСНзНФВ, бронхіальній астмі, тяжкій хронічній обструктивній хворобі легень, брадикардії, гіпотензії, атріовентрикулярній блокаді другого або третього ступеня; АМР — при швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв·1,73м²), вагітності, гіперкаліємії. При застосуванні цих препаратів у пацієнтів із ХСНзНФВ та коморбідною хронічною хворобою нирок необхідний ретельний моніторинг рівня калію, креатиніну, артеріального тиску [15, 20].

Зазвичай лікування ХСНзНФВ починають із призначення іАПФ або АРА II, або комбінації сакубітрілу та валсартану в поєднанні з іНЗКТГ-2. При добрій переносності цих препаратів схему лікування доповнюють кардіоселективним β-адреноблокатором і АМР. Загальний підхід передбачає, що терапію розпочинають із низьких доз усіх препаратів, окрім іНЗКТГ-2, з поступовим збільшенням дози протягом місяця до досягнення цільових дозувань. Упродовж титрування доз препаратів необхідний ретельний контроль артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і загальної переносності препаратів [15].

Замісна терапія панкреатичними ферментами при екзокринній недостатності підшлункової залози

Згідно з Європейською настановою з діагностики та терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози [10] та рекомендаціями American College of Gastroenterology (ACG) і American Gastroenterology Association (AGA) [38], ЗФТ показана пацієнтам з ЕНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Зазвичай поліферментні препарати призначають із розрахунку 40 000—50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та половину цієї дози на перекус. Індекс харчового ризику (Nutritional Risk Index (NRI)) або Універсальний скринінговий інструмент для виявлення неповноцінності харчування (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) використовують для оцінки компенсації ЕНПЗ будь-якої етіології. Це передбачає титрування дози ЗФТ під контролем

симптомів диспепсії, динаміки маси тіла, м'язової та жирової маси, рівня нутритивних маркерів у плазмі крові (жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, заліза, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, загального білка й альбуміну) [10, 38]. Замісну терапію панкреатичними ферментами слід приймати під час кожного прийому їжі або перекусу, щоб вони змішувалися з їжею в шлунку [24, 37, 38]. Ферменти ПЗ активуються та функціонують найкраще в слабколужному середовищі (рН 7,0–8,0) у ДПК. Кисле середовище (рН < 4,5) інактивує ліпазу, що суттєво порушує травлення жирів. При гіперацидних станах або недостатньому синтезі бікарбонату ПЗ порушується нейтралізація кислото шлункового вмісту, що потрапляє в ДПК. У таких випадках рекомендоване застосування

інгібіторів протонної помпи, які пригнічують секрецію шлункової кислоти, і ферментних препаратів у вигляді міні-мікросфер із кишковорозчинним покриттям, яке забезпечує захист ферментів від шлункової кислоти та їхнього вивільнення при рН > 5,5 у ДПК [24, 38].

Висновки

Своєчасне виявлення й адекватне лікування ХСНзпФВ згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, а також рання діагностика ЕНПЗ за рівнем ФЕ-1, скринінг на наявність нутритивних дефіцитів, призначення адекватної ЗФТ і суплементів для корекції рівнів есенціальних нутрієнтів відіграють провідну роль у профілактиці та лікуванні ЕНПЗ при ХСНзпФВ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і редагування — Л. В. Ж.; написання статті, формулювання висновків, оформлення — Т. А. Р.; пошук інформації, переклад — О. О. Я., М. В. Ф.

Список літератури

- Abassi Z, Khoury E, Karram T, Aronson D. Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:933215. doi: 10.3389/fcvm.2022.933215.
- Alcocer L, Bryce A, Brasil D. The pivotal role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in hypertension management and cardiovascular and renal protection: a critical appraisal and comparison of international guidelines. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(6):663-82. doi: 10.1007/s40256-023-00605-5.
- Biegus J, Fudim M, Salah H, Heerspink H, Voors A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure: Potential decongestive mechanisms and current clinical studies. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(9):1526-36. doi: 10.1002/ejhf.2967.
- Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJS, de Boer RA, de Keulenaer GW, Filipatos GS, Floras J, Grassi G, Jankowska EA, Kornet L, Lunde IG, Maack C, Mahfoud F, Pollesello P, Ponikowski P, Ruschitzka F, Sabbah HN, Schultz HD, Seferovic P, Slart RHJA, Taggart P, Tocchetti CG, Van Laake LW, Zannad F, Heymans S, Lyon AR. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2017 Nov;19(11):1361-1378. doi: 10.1002/ejhf.921. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28949064.
- Butt J, Adamson C, Docherty K, Boer R. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: insights from the DAPA-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2021;14(12):e008837. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008837.
- Chamokova B, Bastati N, Poetter-Lang S. The clinical value of secretin-enhanced MRCP in the functional and morphological assessment of pancreatic diseases. *Br J Radiol.* 2018;91(1084):20170677. doi: 10.1259/bjr.20170677.
- Coats A, Butler J, Tsutsui H, Doehner W. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15(1):412-24. doi: 10.1002/jcsm.13393.
- Dams OC, Vijver MAT, van Veldhuisen CL, Verdonk RC, Besselink MG, van Veldhuisen DJ. Heart Failure and Pancreas Exocrine Insufficiency: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Point of View. *J Clin Med.* 2022 Jul 15;11(14):4128. doi: 10.3390/jcm11144128. PMID: 35887892; PMCID: PMC9324511.
- Dhingra N, Verma S, Butler J, Anker S, Ferreira P. Efficacy and safety of empagliflozin according to background diuretic use in HFrEF: Post-hoc analysis of EMPEROR-Reduced JACC Heart Fail. 2024;12(1):35-46. doi: 10.1016/j.jchf.2023.06.036.
- Dominguez-Muñoz JE, Vujanovic M, de la Iglesia D, Cahen D, Capurso G, Gubergrits N, Hegyi P, Hungin P, Ockenga J, Pajella S, Perkhof L, Rebours V, Rosendahl J, Salvia R, Scheers I, Szentesi A, Bonovas S, Piovani D, Löhr JM; European PEI Multidisciplinary Group. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2025 Feb;13(1):125-172. doi: 10.1002/ueg2.12674. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39639485; PMCID: PMC11866322.
- Dyck J, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber N. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167:17-31. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.005.
- Fitchett D, Inzucchi S, Cannon C. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
- Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug 17;6(8):e006817. doi: 10.1161/JAHA.117.006817. PMID: 28862947; PMCID: PMC5586477.
- Granger C, McMurray J, Yusuf S, Held P, Michelson E. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P,

- Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35363499.
16. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group *JAMA*. 2000;283(10):1295-302. doi: 10.1001/jama.283.10.1295.
 17. Konstam M, Neaton J, Dickstein K, Drexler H, Komajda M. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
 18. Kulbertus H. L'étude clinique du mois. L'étude RALES (randomized aldactone evaluation study) [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study)]. *Rev Med Liege*. 1999 Sep;54(9):770-2. French. PMID: 10589274.
 19. Ma K, Gao W, Xu H, Liang W, Ma G. Role and mechanism of the renin-angiotensin-aldosterone system in the onset and development of cardiorenal syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022;3239057. doi: 10.1155/2022/3239057.
 20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613. PMID: 37622666.
 21. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919-31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27571048.
 22. Nauman D, Greenberg B. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am J Geriatr Cardiol*. 1993 Jan;2(1):28-36. PMID: 11416282.
 23. Packer M, Fowler M, Roecker E, Coats A, Katus H. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
 24. Phillips M, Hopper A, Leeds J. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000643.
 25. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207. Epub 2003 Mar 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2271. PMID: 12668699.
 26. Schechter M, Wiviott S, Raz I, Goodrich E, Rozenberg A. Effects of dapagliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):233-241. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00009-8.
 27. Schwinger R. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263-76. doi: 10.21037/cdt-20-302.
 28. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 21;23(39):7059-7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059. PMID: 29093615; PMCID: PMC5656454.
 29. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999;20(2):136-9. doi: 10.1053/euhj.1998.1098.
 30. Tan N, Sangaralingham L, Sangaralingham S, Yao X. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8(1):43-54. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.003.
 31. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. PMID: 10023943.
 32. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022 Feb;10(2):73-84. doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.004. Epub 2021 Dec 8. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2022 Apr;10(4):295-296. doi: 10.1016/j.jchf.2022.02.001. PMID: 34895860.
 33. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of eplerenone in Japanese patients with chronic heart failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J*. 2017;82(1):148-58. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0323.
 34. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;16(8):1220-1228.e4. doi: 10.1016/j.jcgh.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374614; PMCID: PMC6402774.
 35. Velazquez E, Pfeffer M, McMurray J, Maggioni A, Rouleau J. VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(4):537-44. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00112-0.
 36. Vujasinovic M, Tretjak M, Tepes B, Marolt A, Pusnik C. Is pancreatic exocrine insufficiency a result of decreased splanchnic circulation in patients with chronic heart failure? *Journal of the Pancreas*. 2016;17(2). <https://www.primescholars.com/articles/is-pancreatic-exocrine-insufficiency-a-result-of-decreased-splanchnic-circulation-in-patients-with-chronic-heart-failure-98969.html>.
 37. Whitcomb D, Buchner A, Forsmark C. AGA Clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1292-301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
 38. Whitcomb DC, Duggan SN, Martindale R, Lowe M, Stallings VA, Conwell D, Barkin JA, Papachristou GI, Husain SZ, Forsmark CE, Kaul V. AGA-PancreasFest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastro Hep Adv*. 2022 Nov 15;2(3):395-411. doi: 10.1016/j.gastha.2022.11.008. PMID: 39132652; PMCID: PMC11307793.
 39. Wu J, Hall AS, Gale CP; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Heart*. 2021 Mar;107(5):389-395. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316823. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452123.
 40. Xia T, Chai X, Shen J. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0187804. doi: 10.1371/journal.pone.0187804. PMID: 29155861; PMCID: PMC5695817.
 41. Yang JM, Yang XY, Wan JH. Multiple roles for cholinergic signaling in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 7;28(25):2910-2919. doi: 10.3748/wjg.v28.i25.2910. PMID: 35978870; PMCID: PMC9280742.
 42. Zannad F, McMurray J, Krum H. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.

L. V. Zhuravlyova, T. A. Rohachova, O. O. Yankevich, M. V. Filonenko
Kharkiv National Medical University

Exocrine pancreatic insufficiency in the setting of chronic heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms of development and approaches to their correction. Review

The aim of this review is to discuss the available evidence on the mechanisms of development of exocrine pancreatic insufficiency in chronic heart failure with reduced ejection fraction, their clinical consequences and modern ways of correction. The results of modern studies have demonstrated a high prevalence of atrophy of the pancreatic parenchyma and its replacement by fibrous tissue among patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction, which is accompanied by the development of exocrine pancreatic insufficiency. In addition, the presence of a large number of adrenergic receptors and all components of the renin-angiotensin-aldosterone system in the vascular network of the pancreas has been proven, as well as a significant dependence of pancreatic function on the tone of the parasympathetic nervous system, which contributes to pancreatic ischemia and dysfunction of acinar cells responsible for the production of enzymes in chronic heart failure with reduced ejection fraction. Common consequences of exocrine pancreatic insufficiency are malabsorption syndrome and associated deficiencies of amino acids, fat-soluble vitamins A, D, E, and K, minerals such as magnesium, calcium, and zinc, as well as hypoproteinemia, sarcopenia, osteoporosis, decreased immunity. Malabsorption syndrome contributes to the progression of metabolic and structural remodeling of the myocardium, decompensation of chronic heart failure, and significantly increases the risk of hospitalization and mortality. Based on the results of the literature review, it was concluded that timely detection and adequate treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction, as well as early diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency by fecal elastase-1 levels, screening for nutritional deficiencies, and the appointment of adequate enzyme replacement therapy and supplements to correct the levels of essential nutrients play a leading role in the prevention and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, chronic heart failure with reduced ejection fraction, sympathoadrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system, malabsorption, deficiencies of essential nutrients.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Журавльова ЛВ, Рогачова ТА, Янкевич ОО, Філоненко МВ. Екзокринна недостатність підшлункової залози на тлі хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: механізми розвитку та шляхи їхньої корекції. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2025;2:65-74. <http://doi.org/10.30978/MG-2025-2-65>.
- Zhuravlyova LV, Rohachova TA, Yankevich OO, Filonenko MV. Exocrine pancreatic insufficiency in the setting of chronic heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms of development and approaches to their correction. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2025;2:65-74. <http://doi.org/10.30978/MG-2025-2-65>. Ukrainian.