



Оптимизация терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса: ваш ход!

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных осложнений заболеваний сердца, ассоциированных с повышенным риском смерти и снижением качества жизни. Половина пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка, что значительно ухудшает течение заболевания. В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» (раздел «Сердечная недостаточность – 2022») состоялся симпозиум, посвященный вопросам оптимизации терапии у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса. Ведущие российские эксперты обсудили последние научные достижения и клинические подходы к профилактике и лечению ХСН, в частности кардио- и нефропротективные эффекты дапаглифлозина (Форсига®) в отношении течения заболевания у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Терещенко

Как отметил руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, заведующий кафедрой кардиологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», д.м.н., профессор Сергей Николаевич ТЕРЕЩЕНКО, поиск эффективных методов профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является важным шагом на пути к снижению показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Эволюция подходов к лечению сердечной недостаточности на фоне низкой фракции выброса: причины и следствие

На сегодняшний день ХСН остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в мире. Сердечная недостаточность считается основной причиной госпитализации лиц с ССЗ и характеризуется высокой смертностью. Как известно, ХСН – естественный финал всех ССЗ. Пациент с сердечно-сосудистой патологией проходит путь от развития факторов риска сердечной недостаточности до кульминационной стадии возникновения симптоматической ХСН. При этом наличие ХСН на любом этапе считается фактором риска смерти. У пациента с ХСН по разным причинам (отсутствие терапии, инфекция, острый коронарный синдром и др.) в любой момент может произойти декомпенсация состояния и, как следствие, фатальный исход. Наиболее высокий риск смерти отмечается у больных с ХСН и различными желудочковыми нарушениями ритма. Пациенту, у которого на фоне оптимальной терапии не отмечается улучшения сократительной функции, нарастания

фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При этом ухудшение сократительной функции ЛЖ впоследствии приводит к развитию так называемого кардиоренального синдрома с тяжелым нарушением работы почек. При каждой госпитализации по поводу острых симптомов ХСН наблюдается кратковременное улучшение, но пациент покидает стационар с еще более выраженным снижением функции сердца¹. Согласно статистическим данным, летальный исход в течение шести месяцев после выписки из стационара регистрируется у 15,2% пациентов. Повторная госпитализация в течение 30 дней и шести месяцев наблюдается в 10,9 и 27% случаев соответственно. Таким образом, каждая последующая госпитализация уменьшает продолжительность жизни пациента с ХСН². Средняя продолжительность жизни пациента с ХСН – пять лет, а выживаемость после госпитализации

¹ Gheorghide M., De Luca L., Fonarow G.C., et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am. J. Cardiol. 2005; 96 (6A): 11G–17G.

² Tung Y.-C., Chou S.-H., Liu K.-L., et al. Worse prognosis in heart failure patients with 30-day readmission. Acta Cardiol. Sin. 2016; 32 (6): 698–707.

в два раза ниже, чем у негоспитализированных больных³.

В данном аспекте роль своевременного назначения лекарственных препаратов с доказанным терапевтическим действием, способных повлиять на улучшение прогноза, переоценить сложно.

В отечественных клинических рекомендациях 2020 г. по ХСН сказано, что основными задачами терапии пациентов с ХСН являются устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и др.), улучшение качества жизни, снижение количества госпитализаций и улучшение прогноза⁴.

Для достижения указанных целей применяют различные группы лекарственных средств, успешно прошедших клинические исследования. Среди них ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), диуретики. Долгое время стандартом лечения больных ХСН оставалась ступенчатая терапия блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, БАБ и АМКР⁵. Однако в 2019 г. произошло эпохальное событие: в рандомизированном клиническом исследовании DAPA-HF на фоне применения препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозина у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) отмечалось снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения течения сердечной недостаточности⁶.

С тех пор среди отечественных и международных специалистов не утихают дискуссии по поводу выбора схемы терапии ХСН. Однако еще в 2020 г. в российских клинических рекомендациях по ХСН была предложена оптимальная схема терапии для пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Ингибиторы АПФ/АРА/валсартан + сакубитрил, БАБ и АМКР рекомендованы в составе комбинированной терапии всем пациентам с симптоматической ХСН (функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) II–IV) и сниженной фракцией выброса ЛЖ < 40% для уменьшения частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти. Пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на указанную выше терапию, рекомендован препарат дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности⁴. В 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), в которых скорректированы методы ведения пациентов с ХСН. Эксперты отказались от ступенчатого подхода к назначению базовых препаратов. В отличие от рекомендаций 2016 г.⁵, по мнению экспертов, при ХСНнФВ следует назначить четырехкомпонентную схему, включающую ингибиторы АПФ/АРНИ, БАБ, АМКР и препарат из группы глифлозинов. При задержке жидкости назначают петлевой диуретик. Дальнейшая тактика ведения больных зависит от фракции выброса и продолжительности комплекса QRS⁷.

Таким образом, основой современной фармакотерапии пациентов с ХСНнФВ с целью уменьшения риска госпитализации и смерти является четырехкомпонентная схема лечения: иАПФ/АРНИ, БАБ, АМКР, иНГЛТ-2. Другие лекарственные средства – препараты железа, антикоагулянты, сердечные гликозиды используют в зависимости от клинического состояния пациента⁴.

Профессор С.Н. Терещенко подчеркнул необходимость назначения пациентам с ХСН оптимальной схемы терапии перед выпиской из стационара, поскольку в большинстве случаев в амбулаторных условиях она не назначается.

В 2022 г. американские кардиологические сообщества АНА/ACC/HFSA выпустили новую версию рекомендаций по лечению сердечной недостаточности, в которой также обозначили место препаратов класса иНГЛТ-2 в терапии ХСН. Класс иНГЛТ-2 рекомендован в качестве терапии первой линии пациентам с ХСНнФВ наряду с иАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР (класс доказательности 1А). Терапию иНГЛТ-2 в качестве первой линии можно начинать одновременно с другими препаратами, без соблюдения какой-либо последовательности, терапия не должна откладываться⁸.

Кроме того, терапия ХСН на госпитальном этапе должна быть иницирована, продолжена и оптимизирована для улучшения прогноза пациента. По данным исследований, выписка из стационара без назначений терапии ассоциируется с вероятностью более 75% отсутствия начала необходимого лечения в течение од-

³ Taylor C.J., Ordóñez-Mena J.M., Roalfe A.K., et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019; 364: l223.

⁴ Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.

⁵ Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–2200.

⁶ McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008.

⁷ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (36): 3599–3726.

⁸ Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 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. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022; 79 (17): e263–e421.



ного года. Раннее начало эффективной терапии на госпитальном этапе связано с улучшением приверженности пациентов лечению⁹.

В настоящее время рассматривается несколько подходов к назначению четырехкомпонентной терапии ХСН. Так, рядом экспертов предлагается одновременная инициация терапии АРНИ, БАБ, АМКР в низких дозах и иНГЛТ-2 в стандартной дозе¹⁰.

В свою очередь J.V. McMurrey и M. Parker предложили другую последовательность: сначала препарат из класса БАБ с иНГЛТ-2, далее АРНИ, затем АМКР. Все три шага терапии выполняются в течение четырех недель с последующей титрацией до целевых доз¹¹.

Преимуществом дапаглифлозина перед препаратами других классов является отсутствие необходимости титровать дозу^{4,6}. Назначение пациентам с ХСНнФВ дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут способствует снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ухудшения течения сердечной недостаточности (госпитализации по причине сердечной недостаточности или

неотложного обращения по причине сердечной недостаточности), улучшению клинических симптомов^{6,12}.

Итак, современная терапия ХСНнФВ (АРНИ + иНГЛТ-2 + АМКР + БАБ) может приводить к значительно более выраженному улучшению исходов по сравнению со стандартным лечением. Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что на фоне четырехкомпонентной терапии отмечается значительное снижение смертности и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также уменьшение смертности от любой причины¹³. Действительно, применение новой схемы четырехкомпонентной терапии стало существенным прорывом в лечении пациентов с ХСНнФВ. У них появилась возможность получить эффективное лечение, позволяющее не только повысить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность. В исследовании J. Tromp и соавт. на фоне четырехкомпонентной терапии (АРНИ + БАБ + АМКР + иНГЛТ-2) у пациентов с ХСНнФВ в возрасте 50 лет про-

должительность жизни в среднем увеличилась на 7,9 года, в возрасте 60 лет – на 6,6 года, в возрасте 70 лет – на 5,4 года¹⁴.

В заключение профессор С.Н. Терещенко констатировал, что при назначении ступенчатой терапии достижение целевых доз каждого класса препаратов до начала лечения следующим лекарственным средством может потребовать шесть месяцев и более, чтобы назначить все рекомендованные препараты. Отсрочка на полгода недопустима, поскольку у пациентов просто нет столько времени. Кроме того, в клинических исследованиях доказано влияние каждого из основных препаратов для терапии ХСН на снижение заболеваемости и смертности в течение 30 дней после начала лечения. Именно поэтому пациентам с ХСНнФВ необходимо своевременно назначать эффективную четырехкомпонентную терапию, включая иНГЛТ-2, которая позволит устранить симптомы ХСН, замедлить прогрессирование болезни, улучшить качество жизни и прогноз, а также уменьшить частоту госпитализаций.



Профессор, д.м.н.
Н.Р. Хасанов

Выбор оптимальной терапии для пациента с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: опорные точки

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор Нияз Рустемович ХАСАНОВ продолжил тему оптимальной терапии пациентов с ХСНнФВ. Он отметил, что наиболее частыми причинами развития ХСН являются артериаль-

ная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Причем в большинстве случаев у пациентов с ХСН имеют место оба заболевания.

На современном этапе среди приоритетных задач лечения пациентов с ХСН выделяют устранение симптомов сердечной недостаточности, улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций, улучшение прогноза. Кроме того, перед врача-

⁹ Rao V.N., Murray E., Butler J., et al. In-hospital initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 78 (20): 2004–2012.

¹⁰ Greene S.J., Butler J., Fonarow G.C. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure—optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (7): 743–744.

¹¹ McMurray J.J.V., Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation.* 2021; 143 (9): 875–877.

¹² Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F., et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the dAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141 (2): 90–99.

¹³ McMurray J.V., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (11): 993–1004.

¹⁴ Tromp J., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D.J., et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2022; 10 (2): 73–84.

ми стоят реальные задачи по предотвращению развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН) и замедлению прогрессирования заболевания путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды).

В последние годы в ряде исследований продемонстрирована эффективность четырехкомпонентной терапии (иАПФ + БАБ + АМКР + иНГЛТ-2) в первой линии лечения ХСНнФВ.

Как уже отмечалось, российские рекомендации по лечению ХСН 2020 г.⁴ стали передовыми в отношении включения иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) в базовую схему лечения пациентов с ХСНнФВ с целью снижения частоты госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти. Эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки при добавлении к стандартной терапии ХСНнФВ продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DAPA-HF⁶. В 2019 г. результаты этого исследования были представлены на Европейском конгрессе кардиологов, что в дальнейшем повлекло за собой глобальный пересмотр рекомендаций по лечению ХСН^{7,8}.

В исследовании участвовали 4744 пациента старше 18 лет с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (45%) и без СД (55%). Кроме того, в исследование включали пациентов с симптоматической ХСН II–IV ФК, низкой ФВЛЖ $\leq 40\%$, которые получали стандартное фармакологическое лечение по поводу сердечной недостаточности. Критериями включения в исследование были:

- повышение концентрации NT-pro BNP (N-терминальная часть предшественника мозгового натрий-уретического пептида) ≥ 600 пг/мл (≥ 400 пг/мл в случае госпитализации в связи с сердечной недостаточностью в последние 12 месяцев) или ≥ 900 пг/мл у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Еще одно важное условие: отсутствие во время участия в исследовании состояния декомпенсации ХСН либо после последней декомпенсации прошло по крайней мере четыре недели.

В большинстве случаев пациенты с ХСН имели II–III ФК по NYHA. Средняя ФВЛЖ в группе дапаглифлозина составила 31%. Почти у половины больных в анамнезе были госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, более чем в половине случаев ишемической этиологии, высокий уровень концентрации NT-proBNP, что свидетельствовало о тяжелой стадии заболевания.

Первичной конечной точкой служило ухудшение течения ХСН (госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть. Ключевой комбинированной вторичной точкой исследования являлась госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть. Дополнительные вторичные точки: общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (включая повторные) или сердечно-сосудистая смерть, изменение баллов по шкале общей оценки KCCQ от исходных значений к восьмому месяцу исследования, время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки: ухудшение функции почек (стойкое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, терминальная стадия почечной недостаточности, определяемая как постоянный (≥ 28 дней) уровень рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², постоянный диализ или трансплантация почки) или смерть от заболевания почек, время до смерти от любых причин.

Диуретики получали в группе дапаглифлозина 93% пациентов, в группе плацебо – 94%, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (иАПФ, АРА, АРНИ) – 94 и 93%, БАБ – 96 и 96%, АМКР – 71 и 71% пациентов соответственно.

По словам профессора Н.Р. Хасанова, данные об использовании терапии в клинической практике разных стран расходятся с данными исследования DAPA-HF. В зависимости от причин, таких как приверженность терапии, доступность лекарственных средств, особенности терапевтических подходов к ведению пациентов с ХСН определенных врачей, частота назначения конкретных групп препаратов значительно варьируется. Данные регистров пациентов с ХСНнФВ свидетельствуют о репрезентативности популяции пациентов в исследовании DAPA-HF. Результаты исследования DAPA-HF продемонстрировали значимое снижение вероятности событий первичной конечной точки в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с пациентами группы плацебо. Показано 26%-ное снижение риска (отношение риска (ОР) 0,74; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,85; $p = 0,00001$) ухудшения течения ХСН (госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или неотложное обращение по поводу СН) или риска сердечно-сосудистой смерти. При этом показатель Number-Needed-to-Treat (NNT, количество пациентов, которое надо пролечить, чтобы избежать одной смерти или одной декомпенсации) составил всего 21. Риск ухудшения течения ХСН снизился на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83; $p = 0,00003$), а риск сердечно-сосудистой смерти – на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98; $p = 0,029$)⁶. Важно, что в ходе исследования не выявлено зависимости эффекта дапаглифлозина от наличия у пациента СД 2-го типа. Проведенный анализ продемонстрировал схожие показатели в отношении снижения риска смерти и ухудшения течения ХСН на фоне стандартной терапии с добавлением дапаглифлозина у пациентов как с СД 2-го типа, так и без него¹⁵. Преимущества дапаглифлози-

¹⁵ Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F., et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. JAMA. 2020; 323 (14): 1353–1368.



на в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения ХСН становились значимыми на 28-й день терапии^{6, 16}. Полученные данные подтверждают необходимость более раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ХСНнФВ.

На фоне терапии дапаглифлозином отмечалось снижение риска смерти от любой причины (снижение относительного риска на 17%) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97). При этом снижение показателей сердечно-сосудистой и общей смертности, риска декомпенсации ХСН не зависело от исходного уровня ФВЛЖ¹⁷.

На основании оценки с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) применение дапаглифлозина ассоциировалось с уменьшением симптомов ХСН у большинства больных по сравнению с плацебо, на фоне лечения дапаглифлозином пациенты отмечали улучшение качества жизни¹². В группе дапаглифлозина было меньше случаев достижения комбинированной вторичной конечной точки почечных исходов по сравнению с группой плацебо⁶.

Интересно, что положительный эффект дапаглифлозина на события

первичной конечной точки наблюдался устойчиво во всех подгруппах лечения и не зависел от приема АРНИ и других препаратов фоновой терапии СН. Преимущества препарата в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения течения ХСН сохранялись независимо от приема диуретиков и их дозы¹⁸.

Эффекты дапаглифлозина объясняются особенностями класса иНГЛТ-2. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают интерстициальный объем с минимальным изменением объема крови, тогда как петлевые диуретики уменьшают как интерстициальный, так и внутрисосудистый объем. Это дифференциальное регулирование объема иНГЛТ-2 может ограничивать рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую при снижении внутрисосудистого объема при использовании диуретиков.

В исследовании наглядно показано, что на фоне применения дапаглифлозина систолическое артериальное давление (САД) менялось незначительно и зависело от исходного уровня. Дапаглифлозин в равной степени снижал частоту событий первичной конечной точки независимо от исходного уровня САД¹⁹.

Расширенный анализ данных исследования продемонстрировал еще один интересный эффект дапаглифлозина: на фоне лечения препаратом отмечалось более выраженное снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН у пациентов с госпитализацией по причине декомпенсации ХСН менее 12 месяцев назад по сравнению с больными без госпитализации в анамнезе – 36 против 16% соответственно. Получается, что эффект дапаглифлозина наиболее выражен у пациентов с риском более тяжелого течения ХСН¹⁶. Исследователи отметили благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина⁶.

Завершая выступление, профессор Н.Р. Хасанов отметил, что современная базовая терапия пациентов с ХСНнФВ включает четыре компонента – блокаторы РААС, БАБ, АМКР и иНГЛТ-2. Представитель класса иНГЛТ-2 дапаглифлозин рекомендовано назначать пациентам с ХСНнФВ как можно раньше. Эффективность дапаглифлозина не зависит от фоновой терапии сердечной недостаточности. «Безусловно, базовая четырехкомпонентная терапия, включающая дапаглифлозин, позволяет продлить жизнь пациентам с ХСНнФВ и улучшить ее качество», – подчеркнул докладчик.



Профессор, д.м.н.
С.В. Виллевалде

Дапаглифлозин в терапии коморбидного пациента с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса

Профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследователь-

ский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) Светлана Вадимовна ВИЛЛЕВАЛЬДЕ акцентировала внимание на вопросах применения дапаглифлозина у коморбидного пациента с ХСНнФВ. ХСН – возраст-ассоциированное состояние, поэтому большинство

¹⁶ Berg D.D., Jhund P.S., Docherty K.F., et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (5): 499–507.

¹⁷ Dewan P., Solomon S.D., Jhund P.S., et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (7): 1247–1258.

¹⁸ Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E., et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (25): 2379–2392.

¹⁹ Serenelli M., Böhm M., Inzucchi S.E., et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur. Heart J.* 2020; 41 (36): 3402–3418.

пациентов с ХСН имеют коморбидную патологию, значительно ухудшающую течение основного заболевания.

В течение последнего десятилетия при установлении диагноза ХСН наблюдается тенденция к увеличению частоты сопутствующих ССЗ и других коморбидных состояний, среди которых чаще встречаются анемия, злокачественные новообразования и хроническая болезнь почек (ХБП).

Наличие коморбидной патологии у пациентов с ХСН значительно усложняет диагностику и выбор оптимальной базисной терапии. Например, хроническая обструктивная болезнь легких, которая сопровождается выраженной одышкой, затрудняет диагностику собственно сердечной недостаточности. Наличие коморбидных состояний влияет на снижение выживаемости пациентов с ХСН. У пациентов с ХСН и 1–3 коморбидными состояниями более высокий риск смерти и госпитализации, чем у пациентов без коморбидных состояний. При этом выживаемость больных значительно ниже при наличии трех и более сопутствующих заболеваний.

Среди коморбидных заболеваний у пациентов с ХСН наибольшее неблагоприятное прогностическое значение имеют ХБП, анемия и СД 2-го типа.

Эксперт подробно рассмотрела проблему сочетания ХСН и ХБП. Она отметила, что ХБП становится серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире в связи с широкой распространенностью. Согласно статистическим данным, распространенность ХБП в мировой популяции достигает 10%²⁰.

Еще одной актуальной проблемой является высокая частота (80–90%) недиагностированной ХБП, особенно на ранней стадии заболевания. Кроме того, СД 2-го типа и артериальная гипертензия относятся к ведущим причинам терминальной ХБП, определяющим потребностью в заместительной почечной терапии.

На сегодняшний день доказано, что сниженная СКФ и альбуминурия обладают самостоятельным, независимым друг от друга и других факторов негативным прогностическим значением²¹.

Как известно, диагноз ХБП учитывается при стратификации по риску сердечно-сосудистых и почечных исходов. Так, наличие ХБП в одном случае позволяет сразу диагностировать гипертоническую болезнь второй-третьей стадии, в другом – отнести пациента к категории высокого или очень высокого риска. Соответственно диагноз ХБП предопределяет потребность назначения определенной терапии. Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти пациентов с ХБП.

Очевидно, что современные нефропротективные терапевтические стратегии снижают риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений. И это необходимо учитывать при определении тактики ведения пациента. Помимо этого внедренные концепции ХБП, остро почечного повреждения, кардиоренальных синдромов позволяют обеспечить унификацию подходов к диагностике, профилактике и лечению нарушений функции и повреждения почек. С практической точки зрения важно, что дозы ряда лекарственных препаратов, пред-

назначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, при нарушении функции почек требуют коррекции.

ХБП и ХСН часто сопровождают друг друга. И это неудивительно: заболевания имеют общие факторы риска и патофизиологические механизмы. Более того, они усугубляют течение друг друга. Так, ХБП ухудшает сердечно-сосудистую функцию, вызывая артериальную гипертензию и кальцификацию сосудов, а ХСН ухудшает функцию почек в результате нейрогормональной активации, воспаления, повышения венозного давления и гипоперфузии. Окислительный стресс и фиброз играют важную роль в качестве патогенетических механизмов при ХСН и ХБП. Таким образом, ХБП считается основным независимым фактором, определяющим рост смертности и заболеваемости при ХСН.

Оценка частоты ХСН в зависимости от наличия ХБП и ее стадий показала, что при отсутствии ХБП частота ХСН составляет 6,4%, а при наличии любой стадии ХБП – 27,7%. При четвертой-пятой стадиях ХБП распространенность ХСН составляет около 40% для фенотипа низкой ФВЛЖ и фенотипа с сохраненной ФВЛЖ²².

Что касается прогностического значения нарушения почек при ХСН, исходно сниженная СКФ предсказывает смертность по любой причине. Снижение СКФ является более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем ФК по NYHA. Крайне важна оценка динамики почечной функции, в частности уровня креатинина. Необходимо помнить, что краткосрочные изменения уровня креатинина с соответству-

²⁰ Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382 (9888): 260–272.

²¹ Van der Velde M., Matsushita K., Coresh J., et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79 (12): 1341–1352.

²² United States Renal Data System. Annual Report 2020. Available at: <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/4-cardiovascular-disease-in-patients-with-ckd> (дата обращения 08.09.2022).



ющим снижением СКФ необязательно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

При обсуждении вопросов, связанных с декомпенсацией ХСН, важно оценивать клинический статус в целом. Например, ухудшение почечной функции на фоне улучшения клинического статуса, регресса застоя и появления признаков гемоконцентрации (увеличение гематокрита, уровня общего белка или альбумина) сопровождается снижением концентрации NT-proBNP и в дальнейшем не окажет неблагоприятного влияния на прогноз.

Когда инициируется терапия ингибиторами РААС или иНГЛТ-2, первоначальное снижение внутрилуночкового давления может привести к снижению СКФ и повышению уровня креатинина. Эти изменения, как правило, преходящие, исходы пациентов улучшаются, а снижение функции почек в долгосрочной перспективе замедляется. Умеренные изменения уровня креатинина после инициации терапии ингибиторами РААС, АРНИ или НГЛТ-2 не должны приводить к прерыванию терапии этими препаратами.

В литературе часто обсуждается такое понятие, как кардиоренальный синдром. Это нарушение работы сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа вызывает острую или хроническую дисфункцию другого. Как обнаружить нарушения функции почек или почечное повреждение у пациента с ХСН? Безусловно, точная оценка функции почек – сложная задача у пациентов с ХСН. Все формулы для расчета СКФ валидированы у пациентов в стабильном состоянии, что не всегда имеет место при ХСН. У пациентов с нестабильной гемодинамикой внутрииндивидуальные колебания уровня креатинина гораздо более значимы, поэтому должны оставаться золотым стандартом для выявления острой и подострой почечной дисфункции.

Оценка СКФ с помощью формул на основе уровня креатинина в сыворотке крови неоптимальна из-за высокой частоты истощения и саркопении, которые завышают СКФ. Цистатин С сыворотки крови в меньшей степени зависит от мышечной массы, а формула для расчета СКФ с использованием цистатина С более надежна, чем классическая формула СКD-EPI с использованием показателей креатинина. В реальной практике доступен расчет СКФ по формуле СКD-EPI с помощью показателей концентрации креатинина в сыворотке крови. Для корректировки дозы лекарственных средств следует применять формулу Кокрофта – Голта для расчета клиренса креатинина, которая применялась в исследованиях лекарственных препаратов.

При назначении доказанной терапии выделяют клинические профили пациентов с ХСНнФВ. Существует несколько подходов к фенотипированию пациентов с ХСНнФВ, учитывающих ряд факторов. К характеристикам пациентов, которые оказывают влияние на исходы ХСН и могут ограничивать применение терапии или предрасполагать к ее эффективности, прежде всего относят уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений (ЧСС), нарушение электролитных показателей, функции почек, наличие или отсутствие фибрилляции предсердий. Определенные сочетания этих факторов позволили выделить алгоритм для последовательности выбора той или иной терапии в зависимости от клинического фенотипа.

Роль ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина в терапии коморбидного пациента с сердечной недостаточностью профессор С.В. Виллевалде рассмотрела на конкретном примере.

Пациентка 74 лет обратилась к кардиологу с жалобами на одышку в течение последних трех месяцев, с постепенным прогрессированием, слабость и чувство нехватки

воздуха при ходьбе на расстояние около 400 метров. Ее беспокоит усиление одышки в горизонтальном положении. За последний год по поводу ХСН не госпитализировалась. В анамнезе многолетняя артериальная гипертония. Пять лет назад перенесла инфаркт миокарда. Выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Пациентке установлен диагноз: ХСНнФВ и ХБП, третья стадия. Масса тела пациентки – 86 кг. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. ЧСС – 58 в минуту, уровень артериального давления – 102/74 мм рт. ст. (в положении стоя – 106/78 мм рт. ст.). Выполнена активная ортостатическая проба. Признаков ортостатической непереносимости не выявлено.

Уровень креатинина – 109 мкмоль/л, СКФ – 43 мл/мин/1,73 м². Гиперили гипокалиемия отсутствует. Уровень NT-proBNP – 851 пг/мл. ФВЛЖ – 34%, признаки нарушения локальной сократимости.

Пациентке назначена терапия: иАПФ эналаприл 10 мг, БАБ карведилол 25 мг два раза в день, АМКР, петлевой диуретик, ацетилсалициловая кислота и статин. Итак, какой следующий препарат болезни-модифицирующей терапии назначить пациентке с ХСНнФВ, сопутствующей патологией почек с сохраняющимися симптомами? Возможен переход с иАПФ на АРНИ. Однако с учетом уровня артериального давления (102/74 мм рт. ст.), сниженных показателей СКФ, придется титровать дозу АРНИ, что потребует времени. Было принято решение о назначении пациентке иНГЛТ-2 дапаглифлозина. Безопасно ли начинать терапию иНГЛТ-2 при уровне СКФ 43 мл/мин/1,73 м²?

Ответ на этот вопрос был получен в клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании дапаглифлозина DAPA-CKD, в котором участвовали пациенты с ХБП. Его целью стала оценка преимуществ терапии дапаглифлозином перед пла-

цебо в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП (с СД 2-го типа или без него), уже получавших оптимальную терапию ингибиторами АПФ или АРА в качестве фоновой нефропротективной терапии. Критериями включения в исследование были расчетная СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и отношение «альбумин/креатинин мочи» ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г.

В ходе исследования анализировали конечные точки. Первичные конечные точки – время до наступления первого эпизода любого компонента комбинированной первичной конечной точки: устойчивое снижение рСКФ на 50% и более, наступление терминальной почечной недостаточности, почечная и сердечно-сосудистая смерть, вторичные – время до наступления события комбинированной ренальной точки: устойчивое снижение расчетной СКФ на 50% и более, развитие терминальной стадии ХБП, почечная смерть и отдельно время до первого эпизода сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу ХСН; смерть от любых причин²³.

Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в день к стандартной терапии у пациентов с ХБП снижает относительный риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$), NNT = 19 (95% ДИ 15–27). В данном исследовании дапаглифлозин продемонстрировал преимущество в отношении всех вторичных конечных точек. Отношение рисков для почечной комбинированной конечной точки (стойкое снижение рСКФ на 50% и более, терминальная стадия заболевания почек или смерть вследствие почечных причин) составило 0,56 (95% ДИ 0,45 – 0,68; $p < 0,001$);

комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, – 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92; $p = 0,009$); конечной точки смерти от любой причины – 0,69 (95% ДИ 0,53–0,88; $p = 0,004$).

В подгруппе пациентов с ХБП и ХСН, получавших дапаглифлозин, по сравнению группой плацебо реже наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины.

Таким образом, в исследовании DAPA-СКД были подтверждены ренокардиальные эффекты дапаглифлозина.

Все полученные в ходе программы исследований данные показывают, что дапаглифлозин обладает комплексной кардиоренальной защитой. Препарат может применяться при ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХБП, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности²⁴.

Итак, в данном клиническом случае в добавление к стандартной терапии пациентка получила дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, не требующей титрации в дальнейшем. Через две недели терапии больная отметила улучшение самочувствия в виде снижения одышки, лучшей переносимости нагрузок. Тем не менее при обследовании выявлено повышение уровня креатинина до 124 мкмоль/л, снижение СКФ до 37 мл/мин/1,73 м². Гиперкалиемия отсутствовала. Надо ли отменять иНГЛТ-2 в таком случае? В исследованиях последних лет показано, что на фоне применения иНГЛТ-2 в начале терапии отмечается снижение рСКФ.

Однако со временем снижение СКФ замедляется и почечная функция нормализуется. Поэтому, выбирая тактику лечения, необходимо предупреждать пациента, что некоторое снижение рСКФ в начале терапии – закономерное следствие применения иНГЛТ-2, в большинстве случаев обратимо и не требует отмены лечения.

Ингибиторы НГЛТ-2 противопоказаны для старта терапии при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м². Однако у пациентов, получающих препарат, лечение дапаглифлозином может быть продолжено до диализа. Следует оценить функцию почек перед началом терапии дапаглифлозином и далее при наличии клинических показаний. Перед назначением иНГЛТ-2 необходимо исключить наличие текущей инфекции мочевых путей.

Исходя из клинической ситуации, при необходимости нужно рассмотреть возможность снижения дозы петлевого диуретика через 2–4 недели от начала терапии.

Подводя итог, профессор С.В. Виллевалде отметила, что снижение функции почек нередко встречается при ХСН и ассоциируется с повышением летальности, частоты и длительности госпитализаций. Высокая частота сочетания ХСН и ХБП обусловлена общими факторами риска, а также общими патогенетическими механизмами. Своевременная реализация нефропротективных стратегий с применением современной комплексной болезнью-модифицирующей терапии улучшает прогноз пациентов с ХСН и ХБП. Сегодня можно с уверенностью утверждать, что дапаглифлозин в комплексной терапии пациентов с ХСН и ХБП оказывает кардио- и нефропротективные эффекты. ☺

²³ Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35: 274–282.

²⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.