



Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек: причина или следствие?

Несмотря на достижения современной фармакологии, поиск эффективных методов лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса продолжается. В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше – 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека» с участием ведущих кардиологов. Они обсудили новые европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, результаты завершившихся исследований ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Особое внимание эксперты уделили исследованиям препарата дапаглифлозин, который продемонстрировал эффективность в снижении риска прогрессирования сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых осложнений независимо от гликемического статуса пациентов и фоновой терапии.

Новости Европейского кардиологического конгресса: рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности

Профессор, д.м.н., заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) Светлана Владимовна ВИЛЛЕВАЛЬДЕ рассмотрела новые европейские рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности. Она отметила, что представление рекомендаций по сердечной недостаточности было одним из самых значимых событий на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 27–30 августа 2021 г.¹ Новая версия рекомендаций сфокусирована на диагностике и лечении, поскольку подходы к профилактике сердечной недоста-

точности, основанные на управлении сердечно-сосудистым риском и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, освещены в других документах. Кроме того, современные рекомендации имеют практическую направленность. В них сделан акцент на вмешательствах, позволяющих достигать основных целей в лечении пациентов с сердечной недостаточностью: снижение смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, улучшение функционального и клинического статуса, повышение качества жизни пациентов. По сравнению с версией 2016 г. в обновленных рекомендациях представлены семь новых концепций, 41 новая рекомендация, а также изменены формулировки и уровни доказательности 15 рекомендаций. Согласно определению, сердечная недостаточность – это не отдельный диагноз, а клинический

синдром, состоящий из основных симптомов (например, одышки, отека лодыжек, усталости), которые могут сопровождаться рядом признаков (например, повышенным уровнем давления в яремных венах, хрипами в легких, периферическими отеками). Это обусловлено структурными и/или функциональными изменениями сердца, которые приводят к повышенному внутрисердечному давлению и/или неадекватному сердечному выбросу в покое и/или во время нагрузки.

В рекомендациях ESC 2021 г. четко определены отдельные фенотипы сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса. Обновлены алгоритмы диагностики сердечной недостаточности, они основаны на выявлении факторов риска, клинических симптомов или признаков, патологических изменений на электрокардиограмме.

В новых рекомендациях термин «сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса» претерпел изменения. Те-

¹ 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. Vol. 42. № 36. P. 3599–3726.

Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

перь он звучит так: «сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса». Изменены критерии диагностики данного фенотипа сердечной недостаточности. Повышенный уровень натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP), признаки структурного заболевания сердца делают диагноз более вероятным, но не являются обязательными, если точность измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не вызывает сомнений. Для постановки диагноза «сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса» теперь достаточно наличия симптомов, признаков и верификации ФВЛЖ в диапазоне 41–49%. Добавлена таблица с рекомендациями по лечению сердечной недостаточности со слегка сниженной ФВЛЖ. Основанием для подобных изменений послужили результаты ретроспективных анализов ряда рандомизированных клинических исследований с участием пациентов как с низкой, так и сохраненной фракцией выброса. Показана возможность улучшения прогноза для пациентов с ФВЛЖ в диапазоне 41–49% при использовании терапии с доказанной эффективностью у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). У пациентов с сердечной недостаточностью со слегка сниженной ФВЛЖ в целях снижения частоты госпитализаций с СН и смерти можно рассмотреть применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), препарата сакубитрил/валсартан (класс рекомендаций – Ib, уровень доказательности – C).

Ключевые изменения связаны с лечением СНнФВ: разработан упрощенный алгоритм лечения, добавлен алгоритм лечения на основании фенотипов для индивидуального ведения больных. Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (НГЛТ2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин теперь относятся к терапии с классом рекомендаций I, уровнем доказательности A. Четыре ключевых лекарственных подхода – ингибиторы АПФ или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы, АМКР, ингибиторы НГЛТ2 должны быть иницированы как можно скорее. Несмотря на наличие терапии, доказанно улучшающей прогноз пациентов с СНнФВ, ее назначение в реальной клинической практике недостаточно. Это может быть связано с терапевтической инертностью, недостаточной информированностью врачей в отношении доз препаратов, влияющих на выживаемость при сердечной недостаточности, опасениями в отношении риска развития нежелательных явлений, отсутствием надежного биомаркера для корректировки дозы.

К настоящему моменту накоплены данные о преимуществах комплексной болезнь-модифицирующей терапии перед традиционными методами лечения больных с СНнФВ. Метаанализ исследований показывает, что при использовании четырех основных классов лекарственных препаратов – АРНИ, ингибиторов НГЛТ2, бета-адреноблокаторов, АМКР у пациентов с СНнФВ существенно снижается риск развития основных конечных точек (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью) по сравнению со стандартной терапией ингибиторами АПФ/БРА в сочетании с бета-

адреноблокаторами. Важно, что замена ингибиторов АПФ на АРНИ, начало терапии АМКР и ингибиторами НГЛТ2 позволяют продлить жизнь пациентов с СНнФВ на 6,3 года при условии начала такой терапии в возрасте 55 лет².

Согласно рекомендациям ESC 2016 г., ступенчатая терапия хронической сердечной недостаточности требовала титрования препаратов до достижения целевых доз, и нередко процесс затягивался на полгода. Исходя из современных представлений, базирующихся на результатах клинических исследований, отсрочка на шесть месяцев недопустима, поскольку каждый основной препарат влияет на снижение показателей заболеваемости и смертности уже в течение 30 дней после начала лечения³.

Следует отметить, что дапаглифлозин в отличие от других базисных препаратов для лечения СНнФВ не требует титрования.

В какой последовательности назначать препараты для лечения СНнФВ?

Сегодня активно обсуждается алгоритм, согласно которому лечение начинают с бета-адреноблокаторов + ингибиторов НГЛТ2, затем добавляют АРНИ, далее АМКР. Все три этапа занимают четыре недели.

В основе данного алгоритма лежат следующие принципы:

- степень лечебного эффекта каждого класса препаратов не зависит от эффекта других;
- низкие начальные дозы основных лекарственных средств уже эффективны, а для ингибиторов НГЛТ2 начальная доза идентична целевой;
- добавление препарата с новым механизмом действия дает более значимое преимущество, чем титрование уже назначенных классов препаратов;

² Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10244. P. 121–128.

³ 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. Vol. 143. № 9. P. 875–877.



Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше – 2021»

- правильная последовательность назначения классов препаратов может улучшить безопасность и переносимость терапии;
- алгоритм предусматривает назначение терапии всеми четырьмя классами препаратов в течение четырех недель³.

Дальнейшее ведение пациента с СНнФВ зависит от ФВЛЖ, морфологии и длительности комплекса QRS. Для отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии акцент делается на длительности QRS у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. В качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти и смерти от любой причины у пациентов с сердечной недостаточностью неишемической этиологии используют имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (класс рекомендаций – IIa).

В обновленных рекомендациях особое внимание уделено диагностическим критериям и ведению пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Для ряда пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью рассматриваются трансплантация сердца (класс рекомендаций – I) и механическая поддержка кровообращения (класс рекомендаций – II) как окончательная терапия или терапия моста. Эксперты подчеркивают важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов и физической реабилитации для снижения госпитализаций с СН, улучшения каче-

ства жизни пациентов с сердечной недостаточностью.

Существенные изменения в рекомендациях коснулись ведения пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности сахарным диабетом (СД) 2-го типа, дефицитом железа и онкологическими заболеваниями. Так, ингибиторы НГЛТ2 рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и риском сердечно-сосудистых событий для уменьшения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти. Для пациентов с диабетом и СНнФВ рекомендуются дапаглифлозин, эмпаглифлозин и согаглифлозин.

Все пациенты с сердечной недостаточностью должны периодически проходить скрининг на выявление анемии и дефицита железа. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа следует рассмотреть у пациентов с симптомами сердечной недостаточности, недавно госпитализированных с сердечной недостаточностью, имеющих ФВЛЖ 50% и менее, для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Благодаря накопленным знаниям расширился раздел по кардиоонкологии. Пациентам с онкологическими заболеваниями с высоким риском кардиотоксичности перед запланированной противоопухолевой терапией целесообразно проходить обследование сердечно-сосудистой системы у кардиолога, имеющего

опыт или профессиональный интерес к кардиоонкологии.

В версии ESC 2021 г. важными являются новые рекомендации по подготовке пациентов с сердечной недостаточностью к выписке из стационара и ведению после госпитализации. Пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, необходимо тщательно обследовать перед выпиской, чтобы исключить признаки застоя и оптимизировать пероральную терапию. Важно, чтобы пероральная терапия, эффективность которой основана на доказательствах, была назначена до выписки. Ранний визит наблюдения рекомендован через одну-две недели после выписки для оценки признаков застоя, переносимости лекарственных средств, начала или титрования доказанной терапии.

В рамках современных рекомендаций подчеркивается важность использования стратегии самоконтроля, программ наблюдения пациентов на дому или в клинике для снижения риска госпитализации и смертности. Отмечается значимость вакцинации против гриппа, пневмококковой инфекции.

Таким образом, новые европейские рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности дополнены крайне важными концепциями и положениями, которые после внедрения в реальную практику позволят существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Исследование DAPA-HF: от проблем к решениям

Как отметила д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы им. И.В. Давыдовского (Москва) Анастасия Юрьевна ЛЕБЕДЕВА, среди клинических проблем, связанных с СНнФВ, прежде всего можно отметить высокую частоту госпитализации, поражение разных органов и систем, кардиоренальный синдром, сложность в подборе адекватной терапии, низкий процент

пациентов, получающих целевые дозы, сохраняющиеся симптомы сердечной недостаточности на фоне лечения, высокий риск смерти, остаточный риск неблагоприятных событий, ухудшение качества жизни. С целью оптимизации подходов к лечению СНнФВ проведено международное многоцентровое рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование DAPA-HF, в котором участвовали 4744 пациента с СНнФВ

(ФВЛЖ $\leq 40\%$) независимо от наличия СД 2-го типа. Всем пациентам в дополнение к уже рекомендованной терапии назначали дапаглифлозин 10 мг или плацебо. Медиана исследования составила 18 месяцев. Комбинированная первичная конечная точка включила ухудшение течения СНнФВ (госпитализация по поводу сердечной недостаточности или посещение отделения неотложной помощи) и сердечно-сосудистую смерть. Средний возраст участников исследования составил 66–67 лет. Более 75% были мужского пола. У пациентов отмечался II–IV функ-

Сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека»

циональный класс по NYHA. При этом большинство пациентов (68% в основной группе и 67% в группе плацебо) имели II функциональный класс по NYHA. Средняя ФВЛЖ в обеих группах составила 31%. Более половины больных имели ишемическую болезнь сердца, нормальную функцию почек, 42% пациентов обеих групп – ранее поставленный диагноз СД 2-го типа⁴.

47% больных уже госпитализировались по поводу сердечной недостаточности. Медиана NT-proBNP – 1437 пг/мл. У участников исследования отмечалось снижение качества жизни. При распределении пациентов в зависимости от наличия СД 2-го типа недиагностированный СД 2-го типа выявлен у 3% пациентов. 42% имели СД 2-го типа в анамнезе, 37% пациентов – нарушенную толерантность к глюкозе. Эугликемия обнаружена у 18% пациентов.

Результаты исследования DAPA-HF подтвердили эффективность дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ. На фоне терапии дапаглифлозином на 26% снижался относительный риск событий первичной конечной точки (прогрессирование сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с контрольной группой. При этом терапия дапаглифлозином существенно уменьшала частоту каждого компонента первичной конечной точки (рис. 1)⁵. Преимущество дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ наблюдалось уже к 28-му дню терапии.

Примечательно, что в ходе наблюдений не выявлено зависимости эффекта дапаглифлозина от наличия СД 2-го типа. Так, терапия дапаглифлозином приводила к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки

независимо от статуса диабета и уровня гликированного гемоглобина у пациентов без СД 2-го типа⁶. Кроме того, согласно данным Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), применение дапаглифлозина (Форсига) ассоциировалось с уменьшением симптомов сердечной недостаточности у большинства пациентов. Больные отмечали повышение качества жизни на фоне лечения дапаглифлозином. Число умерших от любых причин в группе дапаглифлозина было меньше, чем в группе плацебо (снижение относительного риска на 17%). Различий в ухудшении функционирования почек не зафиксировано. Пациентов в группе дапаглифлозина, достигших комбинированной конечной точки почечных исходов, было меньше, чем в группе плацебо.

Запланированный анализ безопасности терапии в исследовании DAPA-HF продемонстрировал благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина (Форсига)⁵. Большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы, включая нежелательные явления, такие как гиповолемия, переломы и ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. При использовании дапаглифлозина уровень систолического артериального давления (САД) изменялся незначительно. Таким образом, профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо.

В целом дапаглифлозин продемонстрировал положительные клинические эффекты у пациентов с особенностями течения СНнФВ. Его эффективность не зависела от возраста больных, степени снижения фракции выброса, уровней

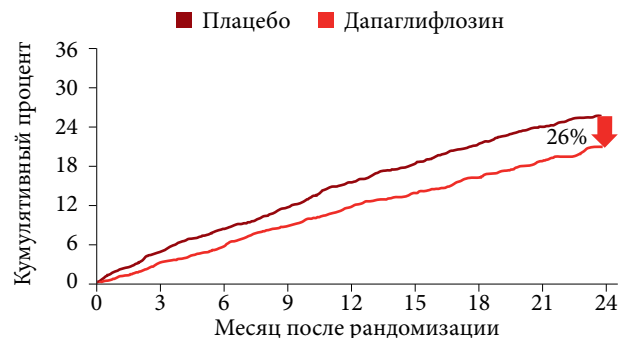


Рис. 1. Статистически значимое снижение риска событий первичной конечной точки на 26%

NT-proBNP, САД, гликемического статуса, этиологии сердечной недостаточности и фоновой терапии.

Дополнительный анализ исследования показал, что дапаглифлозин обеспечивает снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения сердечной недостаточности у пациентов, уже получающих терапию ингибитором АПФ/БРА и бета-адреноблокатором, на 34%⁷.

Результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для регистрации нового показания к применению препарата дапаглифлозина (Форсига) на территории Российской Федерации: СНнФВ (II–IV функциональный класс по NYHA) у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

В заключение профессор А.Ю. Лебедева отметила, что применение дапаглифлозина помогает решить основные задачи ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Препарат устраняет симптомы сердечной недостаточности, улучшает качество жизни, снижает частоту госпитализаций и улучшает прогноз пациентов.

⁴ McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21. № 11. P. 1402–1411.

⁵ 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. Vol. 381. № 21. P. 1995–2008.

⁶ 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. Vol. 323. № 14. P. 1353–1368.

⁷ 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. Vol. 41. № 25. P. 2379–2392.

**Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек: хитросплетения взаимосвязи**

Вопросам взаимосвязи хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) посвятил доклад д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Игорь Витальевич ЖИРОВ. Он подчеркнул, что при хронической сердечной недостаточности почки следует рассматривать как орган, который пытается спасти весь организм ценой собственной гибели⁸. Безусловно, прослеживается тесная специфичная взаимосвязь между физиологией сердца и почек. Не случайно хроническая сердечная недостаточность сопровождается дисфункцией почек, а ХБП – ухудшением функции сердца, и наоборот. Доказано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности повышается на фоне прогрессирования ХБП⁹.

Как известно, взаимосвязь между почками и сердцем проявляется не только при хронической сердечной недостаточности, но и практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время имеются данные о том, что при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и нарастании альбуминурии повышается риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, при

снижении рСКФ и нарастании альбуминурии у пациентов с ХБП повышается риск развития и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности. Соответственно при прогрессировании сердечной недостаточности резко возрастает частота неблагоприятных почечных исходов¹⁰. При этом развивается так называемый кардиоренальный синдром – патологическое состояние с вовлечением сердца и почек, развивающееся вследствие дисфункции одного из органов с дальнейшей дисфункцией другого органа. В основе кардиоренального синдрома лежат три основных механизма – гемодинамические, нейрогормональные и иные механизмы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К гемодинамическим механизмам относят перегрузку жидкостью, задержку соли и воды, застойные изменения в почках и сердце, ограничение перфузии органа, вазоконстрикцию органов-мишеней. Нейрогормональные механизмы – активация ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы. Прочие механизмы включают в себя: хроническое воспаление и активацию клеточного иммунитета, нарушение питания, кахексию, снижение функционального статуса организма, нарушение минерального обмена в костной ткани, кислотно-щелочного равновесия, анемию. При этом наиболее важными факторами, определяющими зависимость между хронической сердечной недостаточностью и ХБП, считаются гемодинамические компоненты¹¹.

Таким образом, лечение пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом подразумевает воздействие на его ключевые механизмы.

Сегодня существует ряд общепринятых методов лечения, одобренных для применения при сердечной недостаточности. Отдельных препаратов для лечения различных фенотипов сердечной недостаточности не существует. В клинической практике во многом выбор лекарственного препарата обусловлен не столько доказательной базой, сколько реальной возможностью применения. И одним из важных параметров для применения препарата является фильтрационная функция почек. Поэтому лечение пациентов с сердечной недостаточностью должно основываться на показателях не только ФВЛЖ, но и фильтрационной функции почек¹².

Функция почек во многом является лимитирующей для использования классических нейрогормональных блокаторов, которые показаны при хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. Однако у ряда больных эти препараты способны вызвать дальнейшее ухудшение функции почек. Например, ингибиторы АПФ в высоких дозах противопоказаны пациентам с высоким уровнем креатинина или сниженной рСКФ. АМКР не применяют при низкой рСКФ и высоком уровне калия.

Ингибиторы НГЛТ2, изначально разработанные для гликемического контроля, у пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали существенные кардио- и нефропротективные эффекты.

В крупных исследованиях сердечно-сосудистых исходов подтверждена не только сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов

⁸ Myerson S.G., Choudhury R.P., Mitchell A.R.J. Emergencies in Cardiology. 2nd ed. Oxford University Press, 2009.

⁹ Damman K., Tang W.H.W., Felker G.M. et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 9. P. 853–871.

¹⁰ Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 7. P. 514–525.

¹¹ Schefold J.C., Filippatos G., Hasenfuss G. et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 10. P. 610–623.

¹² House A.A., Wanner C., Sarnak M.J. et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // Kidney Int. 2019. Vol. 95. № 6. P. 1304–1317.

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСННФ^{1,3,#}



ВКЛЮЧЕН В РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХСН²



Реклама

- 1 таблетка 10 мг¹**
- 1 раз в сутки¹**
- без титрации¹**
- включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПИ-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля на фоне монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости, комбинационной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазидидами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкокортикоидов полиглутамида-1 (ППГ-1) инсектидами пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинационной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска² для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, в возрасте и/или массы тела ≥ 55 лет или ≥ 50 лет у женщин и наличием не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность с II-IV функциональным классом по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСНО, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Профилактика: • Липидуровневость или наличие в анамнезе артериовенозного отека капилляров или/или лимбоды у взрослых пациентов в составе препарата. • Сахарный диабет 1-го типа. • Диабетический кетозидоз. • Нарушения функции почек при расчетной СКФ (рСНО) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в зависимости от способа применения в установленном исследовании). • Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа (в зависимости от назначения способа применения в клинических исследованиях). • Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа (в зависимости от назначения способа применения в клинических исследованиях). • Последствия непереносимости лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. • Беременность и период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной группе). • С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя геатритрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае дислипидемии Беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая (СД). Мониторинг: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазидидами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППГ-1 — инсектидами пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинационная терапия с метформин, рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина — 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличивать. СД 2: взрослые пациенты с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность: Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные действия. Профиль

безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Желтая и/или красная сыпь наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100), \leq 1/1000, нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), \leq 1/10000, очень редко (\leq 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: частоты — вульвовагинит; баланит (в связи с связью с ним генитальные инфекции); инфекции мочевыводящих путей^{3**}; нечасто** — вульвовагинитный Энд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто** — снижение ОЦК³; жажда; редко — диабетический кетозидоз (при применении при СД2); Нарушения со стороны нервной системы: частоты — головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** — диарея, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частоты — сыпь; очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частоты — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частоты — дисурия, полиурия; нечасто** — инконтиненция. Лабораторные и инструментальные данные: частоты — дислипидемия³; повышение значений геатритрита; снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** — повышение концентрации мочевыны в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. Предостережения: данные применения препарата до 24 недель (постстратификационная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. К.М.С. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации, с Вульвовагинит; баланит и связанным с ним генитальными инфекциями, например, следующие заранее определенные предостережения: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинитный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит; генитальный кандидоз; инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, вульвит, бактериальный вагинит; абсцесс вульвы. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предостережения: перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мононоуклеоза, пневмоцистит, трихомониаз, уретрит, инфекция почек и простаты. Число инфекций СД2 включает, например, следующие заранее определенные предостережения: обострение, обострение, вторичная инфекция. Полиурия включает предостережения: полиурия, полиурия и увеличение диуреза. ³Средние значения значений геатритрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения геатритрита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. (Среднее изменение средних показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПНП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечены в исследованиях DECODE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечены при постстратификационном наблюдении. Сыпь включает следующие предостережения: перекрестные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В лабораторно-инструментальных и системных контрольных клинических исследованиях (группа, получающая дапаглифлозин, n=3936; контрольная группа, n=3403) частота развития сыпи была сопоставима у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». *Отмечены у ≥ 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и на ≥ 1% чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) Регистрационное удостоверение ПИ-002596 от 21.08.2014.

ХСННФ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС — сердечно-сосудистый. СН — сердечная недостаточность.
¹ Включая непатентованное название препарата СИ. ² Комбинированный первичный риск сердечно-сосудистого риска СС (смерти как конечной первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF). ³ Исходя из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПИ-002596 от 21.08.2014.
⁴ Согласно рекомендациям Хронической сердечной недостаточности 2020. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehaa001/5711112>.
⁵ McMurtry JJ et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21):1995-2008.
⁶ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенека Фармацевтикаль», 123112, г. Москва, 1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, Башня «ЮК», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, www.azt-nord.ru. FOL_RU-11794. Дата обращения: 10.11.2021. Дата истечения: 09.11.2023.

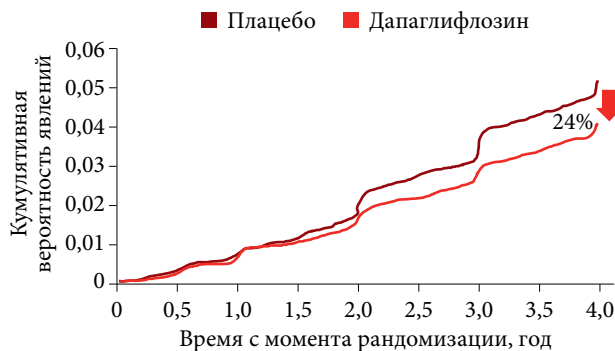


Рис. 2. Снижение относительного риска на фоне применения дапаглифлозина

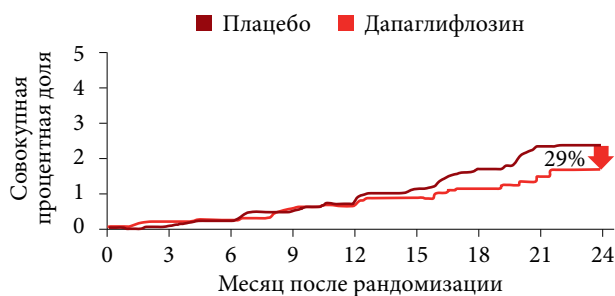


Рис. 3. Снижение риска наступления конечной точки почечных исходов на фоне применения дапаглифлозина

НГЛТ2 у пациентов с СД 2-го типа, но и значительное снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий на фоне их применения^{13,14}.

В ряде исследований показан широкий спектр действия ингибиторов НГЛТ2. Вследствие уникального механизма действия ингибиторы НГЛТ2 блокируют реабсорбцию натрия и глюкозы, приводя к снижению нескольких факторов риска: уровня гликированного гемоглобина, массы тела, уровня САД, альбуминурии, рСКФ.

Ингибиторы НГЛТ2 снижают внутрисердечное давление. В ре-

зультате уменьшается повреждение почек, улучшается обратная связь между частями нефрона, снижаются внутрисердечная гипертензия и гиперфльтрация¹⁵.

Одновременный прием блокаторов РААС и ингибиторов НГЛТ2 способствует восстановлению нормальной гемодинамики в почках и, как следствие, снижению общего сердечно-сосудистого риска.

В международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании DECLARE-TIMI 58 сравнивали влияние дапаглифлозина и плацебо на сердечно-сосудистые исходы у взрослых пациентов с СД 2-го типа и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с множественными факторами риска или установленной сердечно-сосудистой патологией¹⁶.

У больных с СД 2-го типа оценивали наступление сердечно-сосудистых исходов при использовании дапаглифлозина (Форсига) и плацебо в течение пятилетнего периода. Результаты исследования показали, что применение дапаглифлозина способствовало достижению первичной точки исследования: снижению частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности и/или сердечно-сосудистой смерти. Относительное снижение риска наступления данной конечной точки составило 17%. Вторичные конечные точки включали комбинированную почечную конечную точку, а также случаи смерти от любых причин. Частота случаев почечной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины) в группе фоне дапаглифлозина

составила 4,3%, в группе плацебо – 5,6%. Таким образом, относительный риск на фоне применения дапаглифлозина снизился на 24% (рис. 2).

На основании полученных данных можно сделать вывод о целесообразности применения дапаглифлозина в целях профилактики сердечной и почечной недостаточности, в том числе в качестве первичной профилактики почечных осложнений.

Как уже отмечалось, в рамках исследования DAPA-HF оценивали эффективность дапаглифлозина у пациентов с хронической СНнФВ и СД 2-го типа или без него. Пациентов, достигших комбинированной конечной точки почечных исходов, в группе дапаглифлозина было меньше, чем в группе плацебо. Добавление препарата Форсига к стандартной терапии способствовало снижению риска наступления почечной конечной точки на 29% (рис. 3).

Результаты исследования наглядно продемонстрировали возможности дапаглифлозина в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, прогрессирования сердечной недостаточности и ХБП как при наличии СД 2-го типа, так и в его отсутствие. Эти результаты согласуются с позицией специальной группы ESC по ингибиторам НГЛТ2. По мнению экспертов, препараты данной группы являются базовыми для пациентов с сердечной недостаточностью, СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском, а также для больных ХБП¹⁷.

Подводя итог, профессор И.В. Жиров подчеркнул, что глифлозины демонстрируют кардиоренальные преимущества в широкой популяции пациентов с сердечно-сосудистой патологией. ☺

¹³ Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.

¹⁴ Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 24. P. 2295–2306.

¹⁵ Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // Circulation. 2014. Vol. 129. № 5. P. 587–597.

¹⁶ Raz I., Mosenson O., Bonaca M.P. et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics // Diabetes Obes Metab. 2018. Vol. 20. № 5. P. 1102–1110.

¹⁷ Herrington W.G., Savarese G., Haynes R. et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23. № 8. P. 1260–1275.