

Нові можливості поліпшення клінічного прогнозу в амбулаторних пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю

У пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) захворювання може прогресувати попри належне медикаментозне лікування. Чи існують додаткові фармакотерапевтичні можливості покращення клінічного прогнозу в таких хворих? У межах конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, що відбулася 27-28 травня 2020 р., про потенціал інфузійної терапії левосименданом у пацієнтів із тяжкою рефрактерною ХСН розповів керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков.

До уваги слухачів були представлені принципи класифікації стадій ХСН, запропоновані Американським коледжем кардіології та Американською асоціацією серця (ACC/ANA, 2001) і пізніше прийняті Європейським товариством кардіологів (ESC). Найближчим часом міжнародну класифікацію ХСН буде акцептовано і в Україні.

Згідно з цією класифікацією, **ХСН стадії А** характеризується відсутністю структурних та функціональних змін серця, симптомів або ознак СН, але наявністю високого ризику розвитку ХСН. Стадія А є дуже поширеною та включає хворих із такими факторами ризику (етіологічними чинниками) СН, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, сімейний анамнез, хіміотерапія онкологічних захворювань. Пацієнти із **ХСН стадії А** потребують контролю наявних факторів ризику за допомогою медикаментозних засобів, зміни способу життя та раціону харчування тощо.

Про **ХСН стадії В** говорять, коли у хворого вже мають місце структурні порушення міокарда (гіпертрофія, рубець, дифузний кардіосклероз), які визначаються за допомогою електро- та ехокардіографії, але ще відсутні симптоми й об'єктивні ознаки СН. Пацієнти із **ХСН стадії В** потребують підвищеної уваги щодо контролю факторів ризику.

При **ХСН стадії С** спостерігаються структурно-функціональні зміни міокарда, найчастіше — систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) із симптомами та ознаками СН. Стратегія лікування хворих на **ХСН стадії С** передбачає специфічні призначення, що включають інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β -блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), івабрадин, а також кардіоресинхронізуювальну терапію.

ХСН стадії D — це рефрактерна СН, що потребує спеціальних втручань. У таких пацієнтів значно знижено ФВ ЛШ та функціональні можливості. Терапія може включати імплантацію пристроїв механічної підтримки ЛШ та/або кардіотрансплантацію, хоча застосування цих методів є досить обмеженим.

Також були озвучені критерії тяжкої СН згідно з офіційною позицією Асоціації серцевої недостатності ESC (Crespo-Leiro et al., 2018):

1. Тяжкі та постійні симптоми СН, які не зникають навіть після стаціонарного

лікування (задишка, висока стомлюваність, застій); III-IV функціональний клас (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

2. Тяжка дисфункція серця:

- ФВ ЛШ $<30\%$;
- тяжка діастолічна дисфункція чи високий рівень мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), N-кінцевого про-BNP (NTproBNP);
- тяжка ізольована правошлуночкова СН;
- тяжка неоперабельна хвороба клапанів.

3. Набряк легень або системні застійні явища, або низький серцевий викид, або зловиясна аритмія:

- високі дози внутрішньовенних (в/в) діуретиків або інотропних засобів;
- >1 госпіталізації за останні шість місяців.

4. Серйозне порушення функціональних можливостей:

- тест 6-хвилинної ходи <300 м;
- максимальне споживання кисню — 12-14 мл/кг/хв.

Про тяжку СН свідчить наявність зазначених критеріїв незважаючи на отримання хворим оптимальної підтримувальної фармакотерапії.

Варто зауважити, що у пацієнтів зі стабільною ХСН госпіталізації з приводу декомпенсації СН асоційовані з підвищеним ризиком смерті навіть на тлі адекватного медикаментозного лікування. Таким чином, чим більше госпіталізацій, тим вищий ризик летального наслідку,

а отже, запобігання епізодам декомпенсації є важливою терапевтичною метою у таких пацієнтів (Abrahamsson et al., 2013).

Чи існують додаткові фармакотерапевтичні можливості зниження ризику декомпенсації та поліпшення прогнозу в пацієнтів із рефрактерною ХСН, в яких патологія прогресує попри належне лікування (інгібітори РААС, сакубітріл/валсартан, β -блокатори, АМР, діуретики у високих дозах)? Сьогодні у світі впроваджується новий метод підтримки пацієнтів із тяжкою ХСН — повторювані інфузії левосимендану (**Симдакс, Orion Corporation**). Традиційно препарат використовують для нетривалого лікування гострої декомпенсованої СН тяжкого ступеня. Але наразі накопичено достатньо даних щодо доцільності застосування планових повторюваних інфузій левосимендану в осіб із тяжкою рефрактерною ХСН.

Далі доцільно детальніше розглянути комплексний механізм дії левосимендану. Це, по-перше, інотропний засіб, який посилює чутливість скорочувальних білків до кальцію. Зв'язуючись із тропоніном С кальціезалежним способом, він збільшує силу скорочень, але не порушує вентрикулярної релаксації. По-друге, левосимендан відкриває АТФ-чутливі калієві канали у гладких м'язах судин і таким чином стимулює вазодилатацію системних, коронарних артерій та системних вен. По-третє, завдяки впливу на калієві канали в мітохондріях кардіоміоцитів, левосимендан чинить антиішемічну, кардіопротекторну дію.



Л.Г. Воронков

Активний метаболіт левосимендану OR-1896 виводиться із організму дуже повільно: його пікові концентрації у плазмі досягаються через два дні після припинення інфузії, а період напіввиведення становить 75-80 год. Це забезпечує тривалий гемодинамічний ефект левосимендану — до 14 днів, який при СН проявляється у збільшенні серцевого викиду, зменшенні тиску заклинювання у легневих капілярах, системній та легневій вазодилатації, помірному зниженні артеріального тиску (АТ). Важливо, що посилення скорочень серця не призводить до суттєвого підвищення потреби міокарда в кисні.

Препарат найбільш ефективно з усіх відомих інотропів знижує рівень NTproBNP. Також левосимендан чинить протизапальну та антиапоптичну дію, позитивно впливає на ендотелій, підвищуючи активність ендотеліальної NO-синтази (Farmakis et al., 2016). Ефективність і добру переносимість левосимендану в пацієнтів із тяжкою ХСН при повторюваному застосуванні було доведено у рандомізованих мультицентрових дослідженнях, зокрема LEVORep (2014), RELEVANT-HF (2017), LION-HEART (2018), LEODOR (2018).

У межах ретроспективного клінічного випробування RELEVANT-HF левосимендан отримували 185 хворих на тяжку рефрактерну СН стадії D (ФВ ЛШ $27 \pm 8\%$, рівень NTproBNP — 3804 пг/мл, 81 пацієнт мав СН IV ФК за NYHA) із повторними госпіталізаціями з приводу СН в анамнезі за неефективності стандартної терапії. Левосимендан вводили інфузійно без болюса зі швидкістю 0,05-0,2 мкг/кг/хв протягом 24-48 год кожні 30 днів. Середня доза препарату становила 62,4 мг. Показаннями для призначення повторюваних інфузій левосимендану були: паліативне лікування — у 63%, очікування імплантації пристроїв механічної підтримки ЛШ або кардіотрансплантації — 29%, оцінка кандидата на трансплантацію — 8%. Як первинну кінцеву точку розглядали відношення відсотку днів, проведених у лікарні з приводу СН протягом шести місяців після та до початку лікування левосименданом.

Довідка «ЗУ»

Оригінальний препарат **СИМДАКС®** (левосимендан), що розроблений Orion Corporation (Фінляндія), вперше був схвалений для клінічного застосування в Швеції у вересні 2000 р. Із того часу лікарський засіб зареєстровано у понад 60 країн світу, серед яких в більшості держав ЄС і Латинської Америки проходять активні клінічні випробування. Вже на початок 2017 р. **СИМДАКС®** використовували більш ніж 1 млн хворих по всьому світу. В Україні досвід застосування левосимендану впроваджується із 2005 р.

Ефективність препарату при гострій декомпенсованій СН тяжкого ступеня доведено у широкомасштабних дослідженнях, як-то LIDO (2002), CASINO (2004), SURVIVE (2007), REVIVE II (2005). Слід зазначити, що дослідження CASINO було достроково припинене через очевидну перевагу левосимендану.

Застосування левосимендану рекомендоване європейськими настановами з діагностики і лікування гострої СН (ESC, 2016) як альтернатива добутаміну з метою нівелювати ефект β -блокаторів, які могли призвести до розвитку гіпотензії, гіперперфузії органів і гострої СН (клас рекомендації IIb, рівень доказовості C).

На сьогодні накопичено неабияку доказову базу щодо застосування препарату **СИМДАКС®** у пацієнтів із тяжкою рефрактерною ХСН у вигляді повторюваних інфузій. У рандомізованих багатоцентрових дослідженнях LevoRep (2014), RELEVANT-HF (2017), LION-HEART (2018), LEODOR (2018) продемонстровано його високу ефективність у когорті хворих на тяжку ХСН.

Що стосується профілю безпеки левосимендану — дані, зібрані протягом 20 років клінічного використання препарату, є безпрецедентними та перевершують такі для будь-яких інших інотропів або вазодилаторів.

На даний час ведеться активна робота з розробки перорального левосимендану, що відкриє нові можливості й перспективи для осіб із тяжкими формами кардіоваскулярної патології.

За отриманими даними, препарат суттєво знижував відсоток днів, проведених у лікарні через СН: з $9,4 \pm 8$ до $2,6 \pm 6\%$. Тобто левосимендан здатний значно покращити стан осіб із тяжкою рефрактерною ХСН, яка б мала у цей час прогресувати. Також у пацієнтів після лікування спостерігалось функціональне покращення: якщо на початку дослідження ІВ ФК за NYHA мали 44%, то через шість місяців – лише 5%, а десь у третини всіх учасників показники поліпшилися до ІІ ФК за NYHA (Oliva et al., 2017).

У рандомізованому подвійному засліпленому плацебо-контрольованому дослідженні LION-HEART, в якому взяли участь 69 амбулаторних пацієнтів із тяжкою СН, схема терапії левосименданом включала шість циклів 6-годинних інфузій кожні два тижні в дозі 0,2 мкг/кг/хв. Первинної кінцевої точки – зміни рівня NTproBNP на тлі лікування – було досягнуто. Якщо у групі левосимендану через 12 тижнів після початку терапії вміст NTproBNP зменшувався в середньому на 1446 пг/мл відносно початкового рівня, то в групі плацебо – збільшувався орієнтовно на 1320 пг/мл.

Також терапія значно знизил ризик госпіталізацій із приводу СН і настання вторинної поєднаної кінцевої точки – смерті за будь-якої причини або госпіталізації через СН. Серед пацієнтів, які отримували повторювані інфузії левосимендану, частка тих, які відзначали клінічно значуще зниження якості життя за європейським опитувальником EQ-5D протягом шістьох місяців спостереження, була втричі меншою, ніж у групі плацебо. Щодо безпеки левосимендану, в дослідженні LION-HEART на тлі лікування не спостерігалось збільшення летальності або частоти небажаних явищ. У групі левосимендану кількість пацієнтів зі зниженням систолічного АТ <80 мм рт. ст. була більшою, ніж за приймання плацебо, але ця різниця не була статистично значущою (Comín Colet et al., 2018).

Метааналіз S. Silvetti et al. (2017) показав, що в осіб із тяжкою прогресувальною ХСН повторюване застосування левосимендану знижує ризик повторних госпіталізацій протягом трьох місяців від початку лікування в середньому на 60% та смертності – на 46%.

На відміну від інших інотропних засобів, левосимендан не збільшує потреби міокарда в кисні та не виснажує його, завдяки чому має сприятливіший вплив на показники якості життя, зокрема зменшує ризик розвитку депресії в пацієнтів. Левосимендан знижує показник повторних госпіталізацій, тоді як добутамін – підвищує, а мілринон – не змінює. Крім того, і добутамін, і мілринон скорочують виживаність пацієнтів, а левосимендан – збільшує (Niemenen et al., 2014).

Також було відзначено переваги левосимендану щодо функції нирок, адже препарат чинить системну судинорозширювальну дію та поліпшує кровопостачання нирок. У хворих на СН застосування левосимендану забезпечує суттєве та довгострокове (до 14 днів) поліпшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) порівняно з добутаміном (Hou et al., 2013; Lannemur et al., 2018).

За консенсусним рішенням експертів, можливими показаннями для застосування повторюваних інфузій левосимендану в осіб із прогресувальною ХСН є (Niemenen et al., 2014):

- тяжка систолічна дисфункція (ФВ ЛШ <35%);
- та/або СН ІІб-ІV ФК за NYHA та/або рівня 4, 5, 6 за північноамериканським реєстром INTERMACS;
- та/або повторна госпіталізація чи звернення до відділення невідкладної медичної допомоги (≥ 2 разів протягом останнього року);
- усе перераховане вище попри належне лікування СН.

Варто зауважити, що, оскільки характеристики та потреби пацієнтів значно

варіюють, рекомендоване гнучке дозування (Niemenen et al., 2014):

- швидкість інфузії становить від 0,05 до 0,2 мкг/кг/хв; слід починати з низької дози та поетапно підвищувати за умови нормальної переносимості;
- болюсну дозу не рекомендовано;
- тривалість інфузії – 6-24 год;
- інтервал між інфузіями – 2-4 тижні.

Окрім того, корисною є практика застосування повторюваних інфузій левосимендану в осіб із тяжкою ХСН з досвіду колег у клініці Niguarda (Мілан, Італія). Переважно таке лікування призначають як паліативну терапію, а також хворим, які чекають на імплантацію пристроїв механічної підтримки ЛШ або кардіотрансплантацію.

Пацієнт під час першої інфузії знаходиться під наглядом у лікарні протягом 24 год, для повторних інфузій використовуються портативні помпи, які можна носити з собою та займатися повсякденними справами. У разі будь-яких проблем із самопочуттям хворий може самостійно перервати інфузію.

Насамкінець важливо зауважити, що в Україні є багато пацієнтів із тяжкою ХСН, для яких може бути корисним лікування повторюваними інфузіями левосимендану. Набуття вітчизняного досвіду щодо застосування даного терапевтичного підходу вважатиметься доцільним та актуальним.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

3y

СИМДАКС® ДАЄ ВАМ ЧАС, КОЛИ ВІН НАЙБІЛЬШЕ ПОТРІБЕН¹

через:

- ▶ гемодинамічні вигоди^{2, 3}
- ▶ симптоматичні вигоди^{2, 3}
- ▶ стійкі ефекти²
- ▶ кардіо – та органопротекторні ефекти^{4, 5}
- ▶ стабілізацію пацієнта для оперативного втручання²



СИМДАКС®
левосимендан

ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Література: 1. Niemenen MS et al. Eur Heart J Suppl. 2017; 19 (suppl C): 15-21. 2. De Hert SG et al. Anesth Analg. 2007; 104:766-773. 3. Jorgensen K et al. Circulation. 2008;117(8):1075-1081. 4. Zangrillo A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23:474-478. 5. Eriksson H et al Ann Thor Surg.2009;87:448 BR LB. Р. П. МОЗ України № UA/1812/01/01.

Інформаційний матеріал для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є рекламою. Детальну інформацію можна отримати у медичного представника Оріон Корпорейшн та в інструкції для медичного застосування.

Оріон Корпорейшн:
Оріонітіе 1
02200, Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

Представництво в Києві:
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3
Бізнес-центр, офіс 309
Тел.: +38 044 230 47 21
Факс: +38 044 230 47 22
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

ТОВ «Оріон Фарма Юкрейн»
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3
Бізнес-центр, офіс 343
Тел.: +38 044 230 48 44

ORION