

# Лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: переваги інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України (23-24 вересня 2021 року, м. Київ)

Нещодавно отримані наукові дані стали історичним переворотом у лікуванні хворих на серцеву недостатність (СН): інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) включені в оновлені європейські рекомендації щодо ведення пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ).

Сучасне лікування хронічної СН: ключові положення оновлених європейських рекомендацій



Завідувач відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков зазначив, що цього року з'явилися нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної СН. Вони є ґрунтовними та логічно витікають із попереднього клінічного досвіду й фундаментальних досліджень (McDonagh et al., 2021). Також відбулося оновлення узгодженого рішення експертів Американської колегії кардіологів (ACC) з оптимізації терапії СН, зокрема надано відповіді на 10 основних запитань, що стосуються СНзФВ (Maddox et al., 2021).

У разі підозри на СН слід визначити фактори ризику, оцінити симптоми/ознаки, зміни на електрокардіограмі, а також рівень натрійуретичних пептидів: N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) або натрійуретичного пептиду типу В (BNP). При вмісті NT-proBNP більш ніж 125 пг/мл чи BNP більш ніж 35 пг/мл існує ймовірність СН. Натомість, якщо концентрація натрійуретичних пептидів менша від зазначеної, слід розглянути інший діагноз.

Якщо підозра на СН залишається (рівні натрійуретичних пептидів перевищують вищевказані), наступним кроком є проведення ехокардіографії. У разі наявності патологічних ознак визначають фенотип СН за ФВ:

- при ФВ менш ніж 40% йдеться про СНзФВ;
- при 41-49% має місце СН із помірно зниженою ФВ (СНпзФВ);
- при 50% та більше спостерігається СН зі збереженою ФВ (СНзФВ).

Своєю чергою після визначення фенотипу СН уточнюють її етіологію та розпочинають лікування.

СНзФВ являє собою саме той фенотип СН, коли хворих необхідно лікувати за стандартами, що доповнюються кожні декілька років. Лікарськими засобами, рекомендованими пацієнтам зі зниженою ФВ лівого шлуночка (ЛШ), є:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ; I, A) або сакубітрил/валсартан (доцільно замінити іАПФ) (I, B);
- β-блокатори (ББ; I, A);
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР; I, A);
- ІНЗКТГ-2 дапагліфлозин та емплагліфлозин (I, A).

Отже, звертає увагу поява в останній настанові нових препаратів – дапагліфлозину та емплагліфлозину, додавання яких до сучасної терапії хронічної СН (іАПФ/сакубітрил/валсартан + ББ + АМР) дозволяє суттєво знизити показники серцево-судинної (СС) смертності та частоту госпіталізації

з приводу СН (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020).

Зокрема, у дослідженні EMPEROR-Reduced було продемонстровано, що емплагліфлозин знижував ризик СС-смерті або госпіталізації з приводу СН на 25% (Packer et al., 2020).

Фармакологічними засобами другої лінії, що показані окремим пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ, які залишаються симптомними на терапії препаратами першої лінії, є блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА; I, B), інгібітори Іf-каналів (івабрадин) (Ia, B), стимулятор рецепторів розчинної гуанілатциклази (ІІb, B), гідралазин / ізосорбїду динітрат (Ia/Ib, B) і дигоксин (Ib, B).

За словами спікера, алгоритм лікування хронічної СНзФВ передбачає якомога раннє призначення іАПФ або сакубітрилу/валсартану, ББ, АМР, дапагліфлозину або емплагліфлозину, а також петльового діуретика (за умов затримки рідини) (клас I). Якщо ФВ становить ≤35%, а ширина комплексу QRS ≥130 мс, рекомендовано імплантацію кардіоресинхронізуючого пристрою із супутньою функцією дефібрилятора (CRT-D). Натомість при ФВ <35% та ширині комплексу QRS <130 мс доцільним є встановлення імплантованого кардіовертера (ICD). Коли ж симптоматика СН зберігається, слід призначити препарати класу II (ESC, 2021).

Препаратами, що можуть бути розглянуті для лікування осіб із СНпзФВ, є іАПФ, БРА, ББ, АМР та сакубітрил/валсартан (для усіх Іb, C).

Рекомендації стосовно лікування пацієнтів із СНзФВ не зазнали змін. Як і раніше, доцільними є скринінг/терапія етіологічної причини СН і супутніх серцево-судинних та інших станів (I, C).

Діуретики показані пацієнтам з ознаками затримки рідини незалежно від фенотипу СН з метою зменшення симптомів/ознак СН (I, C).

Окремим актуальним питанням є необхідність забезпечення якомога більш раннього призначення усіх компонентів фармакологічної «квадротерапії» при хронічній СНзФВ. Так, за даними останнього метааналізу, якщо пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ лікувати без нейрогуморальних антагоністів, упродовж 1 року смертність становить 17%, якщо хворих лікувати лише іАПФ + ББ – смертність протягом 1 року складає 9,4%, якщо пацієнтів лікувати потрійною терапією іАПФ + ББ + АМР – смертність за цей період становить 7%, якщо хворих лікувати потрійною терапією сакубітрилом/валсартаном + ББ + АМР – смертність протягом 1 року становить 5,6%, якщо ж пацієнтів лікувати чотириконтентною терапевтичною схемою сакубітрилом/валсартаном + ББ + АМР + ІНЗКТГ-2 – смертність за 1 рік становить 4,7% (Miller et al., 2021).

Таким чином, застосування «квадротерапії» дозволяє подовжити тривалість життя пацієнтів із СНзФВ приблизно у 4 рази. Одним з актуальних запропонованих алгоритмів схеми

«квадротерапії», який враховує ризик настання побічних ефектів препаратів, є наступний:

• **I етап:** призначити ББ (знижують ризик раптової смерті) та ІНЗКТГ-2 (зменшують імовірність госпіталізації з приводу СН та здатні пом'якшувати короткостроковий ризик погіршення перебігу СН, що може виникнути на початку терапії ББ) – протягом 1-2 тижнів.

• **II етап:** додати інгібітор рецепторів ангіотензину і непрілізину (ІРАН), якщо систолічний артеріальний тиск >100 мм рт. ст. (перш ніж перейти на ІРАН, оцінити переносимість на тлі застосування ІРАН щодо розвитку гіпотензії) – протягом 1-2 тижнів.

• **III етап:** додати АМР, якщо рівень калію у сироватці крові є нормальним та немає тяжкого порушення функції нирок.

Усі три етапи реалізують протягом 4 тижнів. Після цього необхідно збільшувати дози нейрогуморальних антагоністів для досягнення цільових. **ІНЗКТГ-2 емплагліфлозин можна призначити одразу в дозі 10 мг/добу, оскільки він не потребує титрування.**

**Зміна парадигми у веденні хворих на СН: нова терапія першої лінії**



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко

зазначив, що терапія СН на даний час залишається неоптимізованою незважаючи на поточні настанови. Так, 39,1% пацієнтів не отримують іАПФ/БРА, 86,1% – ІРАН, 65,9% – АМР, 32,9% – ББ, 26,2% – іАПФ/БРА/ІРАН (Greene et al., 2018). Ситуацію ускладнює також той факт, що хворий має перебувати у стаціонарі не більше ніж 9 днів. Натомість у стаціонарі для нестабільних пацієнтів, які нещодавно перенесли декомпенсацію і мають підвищені ризики, є можливість призначити всі препарати під контролем функції нирок, артеріального тиску та, зокрема, оцінити безпеку терапії.

СН має широкий спектр клінічних наслідків, включно з ураженням нирок. При цьому варіантів лікування, які б забезпечували достатній захист нирок в осіб із СН, до цього часу не було.

Із цього приводу певний інтерес представляють результати подвійного сліпого дослідження EMPEROR-Reduced, у якому 3730 пацієнтів із СН II, III чи IV ФК та ФВ ≤40% розподілили для приймання емплагліфлозину (10 мг/добу) або плацебо на додаток до рекомендованої терапії. Клінічними наслідками були:

- первинна кінцева точка, що передбачала час до першої події підтвердженої СС-смерті або гострої СН;
- вторинні кінцеві точки, які включали першу та повторні події підтвердженої

гострої СН і нахил розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), що є показником функції нирок у довгостроковій перспективі.

Ефект емплагліфлозину на первинну кінцеву точку був стійким у хворих незалежно від наявності або відсутності ЦД.

Окрім того, загальна кількість госпіталізацій із приводу СН була меншою на тлі застосування емплагліфлозину на 30% порівняно із плацебо.

Що стосується ренальних наслідків, річна швидкість зниження рШКФ була повільнішою у групі емплагліфлозину порівняно із плацебо (-0,55 vs -2,28 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; p<0,001). **Кількість серйозних ускладнень, як-от термінальна стадія хвороби нирок або стійке суттєве зниження рШКФ, вдалося зменшити на 50% у хворих на лікуванні емплагліфлозином.**

Отже, було зроблено висновок, що серед пацієнтів, які отримували рекомендовану терапію СН, хворі групи емплагліфлозину мали нижчий ризик СС-смерті або госпіталізації з приводу СН, ніж при використанні плацебо, незалежно від наявності або відсутності ЦД (Packer et al., 2020).

Для оригінального препарату емплагліфлозин (Джардінс®) в Україні 11.08.2021 р. зареєстроване нове показання для застосування: Джардінс® показаний для лікування дорослих пацієнтів із симптоматичною хронічною СНзФВ та може використовуватися у хворих із рШКФ >20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

При цьому, як підсумував О.М. Пархоменко, завжди варто усвідомлювати, що успіх лікування залежить не тільки від терапії, але й своєчасного її призначення.

**Переваги ІНЗКТГ-2 для хворих на СНзФВ: практичні питання інтродукції терапії**



Професорка кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н. Олена Акіндівна Коваль озвучила актуальне запитання: як діяти, і що саме важливо

для оптимальної фармакотерапії хронічної СН? За її словами, насамперед слід уникати інерції, бездіяльності та «стабільної» СН. До того ж варто пам'ятати, що СН вбиває майже як рак, якщо її адекватно не лікувати. **При цьому час відіграє критичну, часто вирішальну роль, оскільки своєчасна терапія зберігає життя і запобігає розвитку ускладнень.**

Окрім доказової бази, для впровадження лікування мають значення переносимість препарату, доступність, вартість, а також уподобання хворого/лікаря. Це впливає на кінцевий вибір терапії, режим дозування, послідовність лікування (Lam, Butler, 2020).

Відповідно до оновлених рекомендацій як ACC, так і ESC 2021 р. стосовно включення ІНЗКТГ-2 у лікування СНзФВ незалежно від наявності ЦД передбачено, що емплагліфлозин можна одразу додавати до іАПФ/АРА, антагоністів альдостерону (АА) та ІРАН.



Слід зазначити, що у той час як іАПФ призначають без попередніх клінічних умов, при застосуванні ББ важливою є стабільність стану хворих. Також раннє призначення емпагліфлозину дозволяє збільшити користь від терапії АА та ІРАН.

Основні клінічні сценарії є такими:

1. Хворий отримує лише діуретик: емпагліфлозин можна призначати одразу, оскільки ризик подальшого критичного зменшення об'єму циркулюючої крові відсутній, знижується об'єм інтерстиціальної рідини, тож ефективність діуретика не зменшується (за даними дослідження EMPEROR-Reduced).

2. Пацієнт отримує комбіноване лікування іАПФ + діуретик: емпагліфлозин можна призначати одразу, оскільки немає ризику додаткової значної гіпотензії (за даними дослідження EMPEROR-Reduced).

3. Хворий отримує потрібну комбінацію іАПФ + діуретик + ББ: емпагліфлозин можна призначати одразу; за рахунок швидкої дії препарату та підвищення якості життя пацієнтів доступна подальша титрація ББ до цільових доз (зазвичай 2/3 хворих їх не досягають).

У дослідженні EMPEROR-Reduced емпагліфлозин (Джардінс®) не призводив до зростання частоти симптоматичної гіпотензії навіть у пацієнтів із високим ризиком. Окрім того, було встановлено, що на відміну від АМР, а також петльових та тіазидних діуретиків препарат не спричиняв дисбалансу електролітів. Джардінс® має одноразовий режим дозування: 1 таблетка на добу без необхідності титрування або підбору дози.

Рідші клінічні сценарії передбачають наступне:

- хворий отримує іАПФ + діуретик + ББ + АА: можна одразу ж призначати емпагліфлозин, який допомагає утримати терапію АА;
- пацієнт отримує ІРАН + діуретик + ББ + АА: можна одразу призначати емпагліфлозин.

Окрім того, було показано, що серед пацієнтів, які приймали АА на вихідному рівні, хворі групи емпагліфлозину на 22% рідше, ніж на тлі плацебо припиняли лікування АА після рандомізації. Загалом використання АА не впливало на ефект емпагліфлозину щодо зниження несприятливих наслідків СН та попередження ренальних ускладнень, при цьому лікування емпагліфлозином було пов'язане із меншою часткою відміни АА (Parker et al., 2021).

Також встановлено, що супутнє використання емпагліфлозину із сакубітрілом/валсартаном (ІРАН) сприяє зниженню ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН, уповільнює зниження рШКФ та не погіршує переносимість лікування.

Згідно з новими рекомендаціями щодо потреби одночасного переходу з іАПФ на ІРАН та призначення ІНЗКТГ-2, це можливо за відсутності у пацієнта гіпотензії. Якщо хворий страждає на гіпотензію, слід діяти послідовно. Однак для реалізації повного позитивного ефекту ІРАН необхідне досягнення цільових доз. Своєю чергою емпагліфлозин не потребує титрування, до того ж сприятлива дія препарату розпочинається дуже швидко.

Також порівняльний аналіз даних EMPEROR-Reduced у хворих на СН із/без ЦД переконливо продемонстрував, що емпагліфлозин:

- уповільнює прогресування зниження функції нирок у пацієнтів із/без ЦД, а також виникнення термінальної стадії захворювання нирок або стійкого виразного зниження рШКФ;
- подовжує час до первинної госпіталізації з приводу СН або СС-смерті,

знижує загальну частоту первинної та вторинної госпіталізації через СН;

- зменшує вміст натрійуретичного пептиду.

Професорка О.А. Коваль підкреслила, що, незважаючи на прийнятну в повсякденній практиці схему призначення ІНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозину в лікуванні СНзФВ, а також малу кількість побічних ефектів, рекомендовано:

- детально розпитати пацієнта щодо сечокам'яної хвороби в анамнезі (не рідкість в осіб із високими метаболічними ризиками);
- оцінити останні показники аналізу сечі (якщо є можливість – зіставити в динаміці);
- проводити додаткові гігієнічні процедури та термічну обробку білизни (у перші тижні після призначення ІНЗКТГ-2).

#### Запитання та відповіді

**?** Якщо у хворого без ЦД у процесі лікування емпагліфлозином відбулося зростання ФВ від 23 до 45%, формально за інструкцією його слід відмінити. Як краще вчинити у цій ситуації: припинити чи продовжити терапію?

**Л.Г. Воронков:** В інструкції та рекомендаціях йдеться про призначення лікарського засобу, але не про продовження його застосування у разі зміни стану хворого, зокрема збільшення ФВ. Натомість, якщо пацієнту допомогло лікування, варто його продовжувати, за виключенням випадків, коли наявний дифузний міокардит: наприклад, якщо ФВ зростає із 30 до 50%, можна розглянути відміну препарату.

**?** Пацієнт отримує ІНЗКТГ-2, ІРАН, ББ, АМР, а також діуретик. На тлі призначеної терапії ФВ ЛШ підвищилася, то ж чи варто далі приймати діуретик?

**Л.Г. Воронков:** Діуретики – це засоби симптоматичної терапії, які застосовують за потреби. Отже, слід виходити з основної тези: за підтримувальної терапії (в амбулаторних умовах) використовувати пероральний діуретик у мінімальній дозі щоденно, що забезпечує перебування пацієнта в еуволемічному стані.

Зокрема, у даній ситуації необхідно оцінити стан хворого, орієнтуючись на його симптоми, і вже залежно від цього лікар сам, на свій розсуд, приймає рішення. Якщо пацієнт має сприятливі клінічні показники, та спостерігається підвищення ФВ, для нього можна рекомендувати режим прийому діуретика через день. Після цього через 2-3 тижні слід скорегувати терапію або залишити попереднє призначення з огляду на конкретну ситуацію.

Підготувала **Олександра Демецька**

37



## Джардінс® (емпагліфлозин)

# МОЖЛИВОСТІ СТВОРЕНІ ДЛЯ ВАС

**В Україні зареєстровано показання  
для дорослих пацієнтів  
з хронічною серцевою недостатністю  
зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ)\*1**

Примітки  
\*Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (клас NYHA II, III або IV) та зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤40%)  
Література. 1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2021 р. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced® results and the publication's Supplementary Appendix).

**Коротка інструкція для препарату Джардінс®:**

Склад:  
діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів.

Показання.  
Цукровий діабет 2 типу

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія і разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами.

Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Серцева недостатність  
ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду\*  
Спосіб застосування та дози.\*

Дозування  
Цукровий діабет 2 типу

Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»).

Серцева недостатність  
Рекомендована доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу.  
Спосіб застосування  
Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Протипоказання.  
Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.  
Побічні реакції.\*

Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®.

Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. \*Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилки при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою PV\_local\_Ukraine@boehringer-ingenheim.com

Здоров'я України

7