

РАЗВИТИЕ СТРАТЕГИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

© Поветкин С.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – представить обзор литературных данных, касающихся основных этапов смены парадигмы прогноз-модифицирующей фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В статье обсуждается динамика стратегии фармакологического лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющих различную фракцию выброса левого желудочка. Изменения фармакотерапевтических подходов к использованию прогноз-модифицирующих лекарственных препаратов основаны на завершенных в течение последних лет рандомизированных клинических исследованиях, показавших существенный вклад ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) в снижение риска развития негативных исходов у больных ХСН с низкой (ХСНнФВ), умеренно сниженной (ХСНунФВ) и сохраненной (ХСНсФВ) фракцией выброса левого желудочка. На текущий период у пациентов с симптомной ХСНнФВ приоритетна квадротерапия, включающая один из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) – предпочтительно АРНИ или ИАПФ); бета-адреноблокаторы (БАБ); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР); иНГЛТ-2. У больных ХСНунФВ и ХСНсФВ наивысший класс рекомендаций имеют иНГЛТ-2 и диуретики (при наличии застойных явлений), в то время как АРНИ/ИАПФ/БРА, АМКР, БАБ был присвоен более низкий класс – IIb – у пациентов с ХСНунФВ. У больных ХСНсФВ иНГЛТ-2 и диуретики (при необходимости) рационально сочетать с АРНИ, АМКР, БРА (при непереносимости АРНИ).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; фармакотерапия.

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является патологией с высокой степенью медико-социальной значимости, характеризующаяся высоким уровнем распространенности и смертности [1, 2, 3]. Анализ данных российских эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН (1998 (пилот), 2000, 2002, 2007 и 2014 гг. (пилот)), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2005г) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015г) демонстрирует, что с 1998 по 2014 гг. количество пациентов с ХСН любого функционального класса (ФК) увеличилось с 7,19 до 14,9 млн случаев (при пересчете на популяцию РФ), а распространенность ХСН – с 4,9 до 10,2%, $p=0,01$. За 16 лет наблюдения в 3,4 раза стало больше тяжелых пациентов с ХСН III-IV ФК (с 1,2 до 4,1%, $p=0,002$.) [4].

Анализ 20-летнего наблюдения за пациентами с ХСН в РФ показал, что медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I-II ФК составила 8,4 года, а пациентов с ХСН III-IV ФК – 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе пациентов с ХСН любого функционального класса. Отмечается низкий охват пациентов с ХСН комбинированной базисной терапией ХСН [5].

В структуре смертности от заболеваний системы кровообращения ХСН занимает одно из лидирующих положений. Высокий вклад ХСН в смертность населения обуславливает

важность совершенствования стратегии профилактики развития и эффективной фармакотерапии ХСН и рассматривается как одно из приоритетных направлений в медицине [1, 3, 6-9].

В соответствии с последними международными и национальными рекомендациями ХСН разделяют по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): ХСН с низкой ФВ ($\leq 40\%$) (ХСНнФВ), ХСН с умеренно сниженной (или слегка сниженной) ФВ (от 41 до 49%) (ХСНунФВ), ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (ХСНсФВ) [10, 11].

В зависимости от принадлежности пациента к одной из вышеуказанных групп, строится алгоритм фармакотерапии, имеющий особенности, связанные с доказательной базой влияния различных классов лекарственных средств (ЛС) на прогноз у пациентов с ХСН. Рассмотрению динамики подходов к применению различных групп препаратов, влияющих на «жесткие» конечные точки у больных ХСН, посвящена данная статья.

ДИНАМИКА СТРАТЕГИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХСН, ИМЕЮЩИХ НИЗКУЮ ФРАКЦИЮ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Наибольшее количество рандомизированных клинических исследований было посвяще-

но изучению эффективности и безопасности различных классов препаратов у больных с систолической формой ХСН. При этом были получены результаты, продемонстрировавшие способность ряда групп препаратов улучшать прогноз у больных с ХСН. К числу таких классов лекарственных средств (ЛС) относятся: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), ингибитор I_f-каналов синусового узла. Указанный перечень классов препаратов составлял основу средств, доказавших способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСНнФВ и применяемых у всех больных [6, 7].

Практически важным является использование препаратов, применяемых в особых клинических ситуациях. К их числу относятся диуретики, сердечные гликозиды, ингибитор I_f-каналов синусового узла (при синусовом ритме, ЧСС >70 уд./мин., в дополнение к основной терапии, в том числе БАБ), антикоагулянты (при фибрилляции предсердий, венозном тромбозе или внутрисердечном тромбозе), эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (в дополнение к основным средствам лечения ХСН у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и ФВ <35%) [6, 7].

Учитывая тот факт, что сахарный диабет (СД) является одной из лидирующих нозологий, приводящих к развитию ХСН, в рассматриваемых рекомендациях было уделено внимание как профилактике развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, так и особенностям фармакотерапии больных уже имеющих сердечную недостаточность. Эксперты отмечают, что успешное лечение пациентов с СД и его осложнений позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН [4, 5, 6, 12]. Из числа исследованных гипогликемических классов препаратов наиболее перспективными оказались ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2).

Первым рандомизированным клиническим исследованием, в котором зарегистрировали статистически значимое снижение риска госпитализаций по поводу ХСН, было EMPA-REG OUTCOME [13], продемонстрировавшее, что эмпаглифлозин по сравнению с плацебо оказывал достоверное ($p < 0,05$ - $0,001$) влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий: первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт) на 14%; количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти, за исключением летального инсульта на 34%; смерть по любой причине на 32%, количества

госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%, при этом снижение риска смерти по сердечно-сосудистым причинам на 38% было параллельным быстрому и достоверному снижению риска развития ХСН на 35%, продолжавшемуся в течение всего периода наблюдения.

В дальнейших исследованиях по оценке эффективности других представителей иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина) у пациентов с СД были получены аналогичные данные по влиянию на риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [14, 15].

Вышеуказанное позволило экспертам внести в рекомендации положение о необходимости рассмотреть назначение препаратов класса иНГЛТ-2 (предпочтительнее эмпаглифлозина) у пациентов с СД и ХСН для снижения риска смерти и развития новых случаев сердечной недостаточности [6].

Положительное влияние глифлозинов на сердечно-сосудистые исходы объясняют многопрофильными фармакодинамическими эффектами, такими как: глюкозурия, снижение гликированного гемоглобина, натрийурез и связанный с ними повышенный осмотический диурез, снижение артериального давления и массы тела (включая висцеральное ожирение), снижение внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии, концентрации мочевой кислоты, подавление окислительного стресса, улучшение энергетического баланса за счет активации кетонового пути, торможение симпатической части вегетативной нервной системы, улучшение эндотелиальной функции, снижение жесткости артериальной стенки, ингибирование Na^+/H^+ -обменника в миокарде [16-20].

Учитывая указанные фармакодинамические особенности иНГЛТ-2, вполне логичен вопрос о возможности препаратов данной группы оказывать положительное действие на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, но не имеющих СД. Подтверждение такого эффекта было получено в исследовании DAPA-HF, в котором дапаглифлозин приводил к достоверному снижению частоты первичной точки (включающей ухудшение течения сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистого заболевания) в сравнении с плацебо как в когорте больных ХСНнФВ и СД (ОР 0.75, 95% ДИ 0.63-0.90), так и у лиц с сердечной недостаточностью, не имеющих СД (ОР 0.73, 95% ДИ 0.60-0.88) [21, 22].

Вышеперечисленные данные были учтены в принятых в 2020 году клинических рекомендациях МЗ РФ по хронической сердечной недостаточности. В разделе, посвященном фармакотерапии пациентов с ХСНнФВ, появилось положение, предписывающее использование

дапаглифлозина у данного контингента пациентов с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на терапию ИАПФ/БРА/АРНИ, БАБ и АМКР [7].

В 2020 году были опубликованы результаты исследования EMPEROR-Reduced, которые показали, что добавление к стандартной терапии ХСН эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. в сравнении с группой, получавшей плацебо и традиционное лечение по поводу сердечной недостаточности, приводило к снижению риска развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН) на 25% (ОР 0.75, 95% ДИ 0.65-0.86; $p<0.001$). При этом достоверное положительное влияние приема эмпаглифлозина на прогноз у больных с ХСН имело место как в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, так и без него (ОР 0.72, 95% ДИ 0.60-0.87; ОР 0.78, 95% ДИ 0.64-0.97 соответственно). Эффективность эмпаглифлозина не зависела от возраста (менее 65 лет и старше 65 лет), пола, предшествующих (в течение 12 месяцев) госпитализаций из-за ХСН, причины (ишемическая, неишемическая) ХСН, приема АМКР и АРНИ. Помимо первичной конечной точки, на фоне применения эмпаглифлозина значимо снижался показатель всех госпитализаций (первой и повторной) по поводу ХСН (ОР 0.70, 95% ДИ 0.58-0.85; $p<0.001$) и риск развития комбинированной ренальной конечной точки (ОР 0.50, 95% ДИ 0.32-0.77) [23].

Таким образом, EMPEROR-Reduced и DAPA-HF создали прочную доказательную базу, подтверждающую важную роль эмпаглифлозина и дапаглифлозина в снижении количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, и предполагают, что эти препараты также способны снижать общую и сердечно-сосудистую смерть и улучшают почечные исходы. Такое сочетание преимуществ достаточно уникально среди доступных препаратов для терапии пациентов с ХСНнФВ.

В августе 2021 года были приняты обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению сердечной недостаточности, в котором иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) были включены в перечень основных классов лекарственных средств, которые должны использоваться для снижения кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у всех пациентов с ХСНнФВ (табл. 1). Эксперты считают, что если нет противопоказаний или непереносимости, дапаглифлозин или эмпаглифлозин должны быть рекомендованы всем пациентам с ХСНнФВ, уже получающим ИАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР, независимо от того, страдают ли они диабетом или нет. Все перечисленные ЛС имеют первый класс рекомендаций [10].

Таблица 1

Table 1

Базовая (прогноз-модифицирующая) фармакотерапия пациентов II-IV ФК ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ESC, 2021)

Basic (prognosis-modifying) pharmacotherapy of patients with II-IV FC CHF with low LVEF (ESC, 2021)

Классы ЛС Drug class	Класс рекомендаций и уровень доказанности Recommendation class and level of evidence
иАПФ для снижения риска госпитализаций по причине СН и смерти ACE inhibitors to reduce the risk of hospitalization due to HF and death	IA
БАБ для снижения риска госпитализаций по причине СН и смерти Beta blockers to reduce the risk of hospitalization due to HF and death	IA
АМКР для снижения риска госпитализаций по причине СН и смерти Antagonists of mineralocorticoid receptors to reduce the risk of hospitalization due to HF and death	IA
иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) для снижения риска госпитализаций по причине СН и смерти SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin or empagliflozin) to reduce the risk of hospitalization due to HF and death	IA
АРНИ (сакубитрил/валсартан) для снижения риска госпитализаций по причине СН и смерти Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitors (sacubitril/valsartan) to reduce the risk of hospitalization due to HF and death	IB

В рекомендациях АНА/ACC/HFSA по ведению пациентов с сердечной недостаточностью,

опубликованных в 2022 году, у пациентов с симптомной ХСНнФВ для снижения заболева-

емости и смертности в качестве первой ступени эксперты предлагают использовать АРНИ при II-IIIФК (1А); ИАПФ – у пациентов с II-IVФК, когда применение АРНИ невозможно (1А); БРА – у пациентов с II-IVФК при непереносимости ИАПФ и невозможности применения АРНИ (1А); у симптоматических пациентов, которые переносят ИАПФ или БРА, рекомендуется замена их на АРНИ для дальнейшего снижения заболеваемости и смертности (1B-R). Наряду с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) класс рекомендаций 1А имеют БАБ; АМКР; иНГЛТ-2. Диуретики – при наличии застойных явлений (1B-NR) для улучшения симптомов и предотвращения ухудшения ХСН [11].

Важным принципом современной квадротерапии больных ХСНнФВ является одновременная быстрая последовательность назначения базисных классов препаратов, подразумевающая достижение оптимальной медикаментозной терапии к концу шестой недели медикаментозного лечения [10, 11, 24, 25].

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДА К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН, ИМЕЮЩИХ УМЕРЕННО СНИЖЕННУЮ ФРАКЦИЮ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Тактика ведения пациентов с ХСНунФВ в течение последних лет существенно трансформировалась. В национальных рекомендациях 5-го пересмотра указано, что для лечения этой категории пациентов следует использовать принципы фармакотерапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных ХСНнФВ. Кроме того, эксперты подчеркивали, что у пациентов, исходно относившихся к группе ХСНнФВ, но в результате лечения повысивших ФВ ЛЖ более 40%, их прогноз значительно улучшается и прекращение рационального лечения не может быть оправданным [6].

В рекомендациях МЗ РФ 2020 г. [7] отмечалось, что у пациентов с симптоматичной ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема ИАПФ/БРА/АРНИ, АМКР, а также БАБ, разрешенных при ХСНнФВ, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за ХСН (УУР А, УДД 2). Эксперты отмечали, что применение диуретиков устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости, что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ. У пациентов с ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возможность использования дигоксина по тем же принципам и с соблюдением тех же правил использования как при лечении пациентов с ХСНнФВ (УУР В, УДД 2).

Таким образом, в вышерассмотренных рекомендациях имеется общность подхода к ведению пациентов с ХСНунФВ.

В рекомендациях ESC 2021 г. по сердечной недостаточности эксперты сформировали таблицу с классами рекомендаций и уровнем достоверности, касающейся фармакотерапии пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ), имеющих II-IV ФК. В перечень приоритетных препаратов были включены: диуретики – для уменьшения выраженности застоя жидкости (IC); ИАПФ, БРА, БАБ, АМКР, АРНИ. Последние пять групп возможно рекомендовать пациентам с ХСНунФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти (IIbC) [10].

Опубликованные годом позже рекомендации АНА/ACC/HFSA содержат те же группы ЛС, что и рекомендации ESC 2021 г. в разделе фармакотерапии пациентов с ХСНунФВ, а именно: диуретики, ИАПФ, БРА, БАБ, АМКР, АРНИ (с аналогичными классами рекомендаций). Принципиальным отличием руководства 2022 года является включение иНГЛТ-2 в перечень препаратов для терапии больных ХСНунФВ, причем этой группе присвоен класс рекомендаций 2а. Назначение препаратов данного класса у пациентов с ХСНунФВ может быть полезным в снижении госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Важную роль в изменении стратегии ведения пациентов с ХСНунФВ сыграли результаты исследования EMPEROR-Preserved, в которое было рандомизировано 5988 пациентов с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ >40%, показавшее положительное влияние на прогноз добавления к основной терапии эмпаглифлозина в дозе 10 мг (ОР 0.79, 95% ДИ 0.69-0.90, $p < 0.001$). При этом достоверно снижался риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализации из-за сердечной недостаточности) в когорте пациентов с ФВ ЛЖ ниже 50% (ОР 0.71, 95% ДИ 0.57-0.88) [26].

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования DELIVER, в котором дапаглифлозин на фоне стандартной терапии снижал ($p < 0.001$) в отличие от плацебо совокупный риск обострения сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса. Однако в подгруппе пациентов с ФВ $\leq 49\%$ изменения первичной конечной точки имели положительную направленность, но не достигали порога статистической значимости (ОР 0.87, 95% ДИ 0.72-1.04) [27].

Обновление рекомендаций ESC от 2023 г. по диагностике и лечению сердечной недостаточности присвоило иНГЛТ-2 и диуретикам класс рекомендаций I; АРНИ/ИАПФ/БРА, АМКР,

БАБ – класс рекомендаций IIb при проведении фармакотерапии пациентов с ХСН_нФВ [28].

СМЕНА ПАРАДИГМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН, ИМЕЮЩИХ СОХРАНЕННУЮ ФРАКЦИЮ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Фармакологическое ведение пациентов с ХСН_нФВ с позиций прогноз-модифицирующей терапии представляет сложную проблему, что обусловлено гетерогенными механизмами формирования диастолической дисфункции ЛЖ, лежащей в основе ХСН_нФВ [29, 30]. В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, опубликованных до 2022 г., эксперты указывали, что условием эффективного предупреждения и лечения ХСН_нФВ является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний (как сердечно-сосудистых, так и некардиоваскулярных), способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию ХСН_нФВ. К числу ЛС, способных оказывать определенное положительное влияние на течение сердечной недостаточности, относились некоторые представители следующих классов ЛС (на основе имевшихся данных клинических исследований): ИАПФ (приоритетны периндоприл и фозиноприл), БРА (предпочтителен кандесартан), БАБ (могут быть рассмотрены карведилол, небиволол), АМКР (спиронолактон), диуретики (предпочтителен торасемид), дигоксин (наиболее полезен при наличии фибрилляции предсердий и/или при низких концентрациях препарата в плазме крови ($<0,9$ нг/мл)), АРНИ. Однако большинство вышеперечисленных групп препаратов имеют класс рекомендаций IIaB – IIbC (за исключением диуретиков – IV-IC) [6, 7, 10].

Значимую роль в изменение прогноз-модифицирующей терапии у пациентов с ХСН_нФВ внесли результаты рандомизированных клинических исследований с иНГЛТ-2. В частности, в вышеуказанном исследовании EMPEROR-Preserved было показано, что у пациентов с ФВ от 50% до 60% риск развития первичной комбинированной точки в группе больных, принимавших эмпаглифлозин в дополнение к базовой терапии, достоверно снижался (ОР 0.80, 95% ДИ 0.64-0.99); в когорте лиц с ФВ ЛЖ от 60% и выше – сохранялось положительное влияние (без достижения статистической значимости) эмпаглифлозина на исследуемые показатели (ОР 0.87, 95% ДИ 0.69-1.10) [26]. Исследование DELIVER продемонстрировало, что дапаглифлозин на фоне стандартной терапии приводил к достоверному снижению сочетанного риска госпитализации из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти у пациен-

тов с ФВ ЛЖ в диапазоне 50-59% (ОР 0.79, 95% ДИ 0.65-0.97) и $\geq 60\%$ (ОР 0.78, 95% ДИ 0.62-0.98) [27].

Мета-анализ EMPEROR-Preserved и DELIVER показал, что эмпаглифлозин и дапаглифлозин способны снижать риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у широкого круга пациентов с сердечной недостаточностью, поддерживая их роль в качестве базовой терапии сердечной недостаточности, независимо от фракции выброса или условий оказания медицинской помощи [31].

Вышеуказанные данные позволили в клинических рекомендациях, их обновлениях и консенсусах, опубликованных в 2022-2023 гг., изменить стратегию фармакотерапии больных ХСН_нФВ: лидерами медикаментозного лечения указанной когорты пациентов являются и НГЛТ-2, диуретики (при наличии застойных явлений). Эти классы препаратов рационально сочетать с ЛС (характеризующимися наличием более низкого класса рекомендаций для применения): АРНИ (наиболее эффективны у женщин при любой ФВ, у мужчин при ФВ менее 57%), АМКР, БРА (при непереносимости АРНИ). БАБ могут быть востребованы при наличии АГ, ИБС (включая перенесенный ИМ), ФП [11, 28, 32].

Таким образом, анализ динамики стратегии прогноз-модифицирующей терапии пациентов с ХСН значительно изменился за последние годы, особенно это касается когорты больных, имеющих сохраненную и умеренно сниженную ФВ ЛЖ. Принципиальным моментом смены парадигмы лечения указанных категорий больных является приоритетное использование иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина или дапаглифлозина) как препаратов, показавших способность оказывать достоверное положительное влияние на прогноз у пациентов с ХСН с ФВ более 40%. Эти же препараты вошли в перечень ЛС, имеющих наивысший класс рекомендаций и уровень доказанности для применения у пациентов с ХСН_нФВ. Среди блокаторов РААС в последних версиях клинических рекомендаций более оптимальным рассматривается применение АРНИ (валсартан/сакубитрил), ИАПФ. Сохраняют достаточно высокие позиции в иерархии назначений (при различных фенотипах ХСН) – АМКР, БРА, БАБ. Таким образом, на текущий период все три фенотипические когорты (оцениваемые по ФВ ЛЖ) больных сердечной недостаточностью имеют классы ЛС, оказывающие позитивное прогноз-модифицирующее действие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Федоренко А.А., Карлина В.А., Авдонина Н.Г. и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):146–154 [Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Fedorenko A.A., Karlina V.A., Avdonina N.G. et al. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(12):146–154 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4204. EDN: DJVEYP.
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):4–9 [Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Chronic heart failure: new challenges and new perspectives. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(9):4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9. EDN: ZMRDHF.
3. Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service. (in Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/>
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we must do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8(136):7–13 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. EDN: WHURET.
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareyev V.Yu., Ageyev F.T., Artem'yeva E.G., Artem'yeva E.G., Badin Yu.V. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. EDN: WSNFNS.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageyev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G. et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(56):8–158 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2475. EDN: XUAREL.
7. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ (2020). [Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020). (in Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>
8. Jones N.N., Roalfe A.K., Adoki I., Hobbs F.D.R., Taylor C.J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306–1325. DOI: 10.1002/ehf.1594.
9. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–1356. DOI: 10.1002/ehf.1858.
10. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
11. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H. 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. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Saharnyj diabet*. 2018;21(3):144–159. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9686. EDN: XYEBET.
13. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
14. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., Zeeuw D., Fulcher G., Erondou N., Shaw W., Law G. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
15. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Eri T., Kato E., Avivit Cahn A., Michael G. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;380:347–357. DOI: 10.1056/nejmoa1812389.
16. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94 [Obrezan A.G., Kulikov N.V.

- Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment options. *Kardiologiya*. 2018;58(7):85–94 (in Russ.)). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10156. EDN: XUARDF.
17. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):61–74 [Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and the mechanisms that determine them. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019;8(3):61–74 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007. EDN: VJHUUU.
 18. Inzucchi S.E., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., Schmoor C., Ohneberg K. et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–363. DOI: 10.2337/dc17-1096.
 19. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524–526. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.038
 20. Verma S., McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 21. McMurray J.J., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
 22. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешнинязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):71–80 [Kobalava Zh.D., Medovchshikov V.V., Yeshniyazov N.B. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(5):71–80 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3870.
 23. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi J., Verma S. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
 24. Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):97–105 [Larina V.N., Skiba I.K., Skiba A.S. A brief overview of the updates of the clinical guidelines for chronic heart failure of the European Society of Cardiology 2021. *Russian journal of cardiology*. 2022;27(2): 97–105 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4820. EDN: QDFFSD.
 25. Khan M.S., Butler J., Greene S.J. Simultaneous or rapid sequence initiation of medical therapies for heart failure: seeking to avoid the case of 'too little, too late'. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1514–1517. DOI: 10.1002/ejhf.2311.
 26. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P., Choi D.J., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
 27. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
 28. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J. et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
 29. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4–8 [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart failure with low and preserved left ventricular ejection fraction – are these two different independent diseases or one disease, but at different stages of its progression? How does this affect the choice of therapy and its effectiveness? *Kardiologiya*. 2023;63(10):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2023.10.n2553. EDN: RFMJCC.
 30. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12 [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3–12 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376. EDN: HICWUX.
 31. Vaduganathan M., Docherty K.F., Claggett B.L., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N. et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757–767. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
 32. Kittleson M.M., Panjath G.S., Amancherla K., Davis L.L., Deswal A., Dixon D.L., Januzzi J.L., Yancy C.W. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC*. 2023; 81(18):1835–1878. DOI:10.1016/j.jacc.2023.03.393

Поступила в редакцию 02.06.2024

Подписана в печать 25.11.2024

Для цитирования: Поветкин С.В. Развитие стратегии фармакотерапии хронической сердечной недостаточности на современном этапе. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):51–58. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/05. EDN: LMLDPG.

DEVELOPMENT OF THE STRATEGY OF PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE AT THE PRESENT STAGE

© Povetkin S.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to present a review of literature data concerning the main stages of changing the paradigm of prognosis-modifying pharmacotherapy for patients with chronic heart failure.

The article discusses the dynamics of the pharmacological treatment strategy for patients with chronic heart failure (CHF) with different left ventricular ejection fractions. Changes in pharmacotherapeutic approaches to the use of prognosis-modifying drugs are based on randomized clinical trials completed in recent years, which have shown the significant contribution of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) in reducing the risk of developing negative outcomes in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (CHFrEF), mildly reduced (CHFmrEF) and preserved ejection fraction (CHFpEF). Currently, in patients with symptomatic CHFrEF, the priority is quadruple therapy, including one of the blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I), angiotensin-receptor blocker (ARB), angiotensin receptors-neprilysin inhibitor (ARNI) - preferably ARNI or ACE-I); beta-blocker (BB); mineralocorticoid receptor antagonist (MRA); SGLT2i. In patients with CHFmrEF and CHFpEF, the highest class of recommendations is given to SGLT2i and diuretics (in the presence of congestion), while ARNI/ACE-I/ARB, MRA, BB were assigned a lower class - IIb - in patients with CHFmrEF. In patients with CHFpEF, SGLT2i and diuretics (if necessary) can be rationally combined with ARNI, MRA, ARB (if ARNI are intolerant).

Keywords: chronic heart failure; pharmacotherapy.

Povetkin Sergey V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 02.06.2024

Accepted 25.11.2024

For citation: Povetkin S.V. Development of the strategy of pharmacotherapy of chronic heart failure at the present stage. *Humans and their health*. 2024;27(3):51–58. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/05. EDN: LMLDPG.
