

**2** | 2022

# Medicine review

## Прискорена титрація та персоналізований підбір хворобомодифікуючої терапії серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: дані дослідження з моделюванням ефектів різних послідовностей препаратів

Тривалий час стандартна терапія серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) була заснована на використанні блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС),  $\beta$ -адреноблокаторів (БАБ) і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [1–5], але нещодавно до цієї групи були включені ще два фармакологічні класи препаратів – інгібітор неперилізіну та інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2), – які, за даними клінічних досліджень, покращують виживаність при додаванні до вище перелічених традиційних лікарських засобів проти СН. Донедавна практичні настанови та пов'язані з ними поради щодо призначення препаратів рекомендували проводити лікування СНзНФВ за схемою, яка відповідає хронології проведення клінічних досліджень, тобто починати з призначення інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатора рецептора ангіотензину (БРА), потім призначати БАБ з наступним додаванням АМР, переходом до сакубітрілу/валсартану (тобто додаванням інгібітора неперилізіну) та, останнім етапом, додаванням ІНЗКТГ2 (хоча подібна етапність призначення препаратів не була відображена в настанові Європейського товариства кардіологів від 2021 р.) [1, 2, 6]. Також попередніми настановами було рекомендовано поступово підвищувати дозу кожного препарату до цільової або максимальної переносимої перед тим, як призначати наступний вказаний у схемі лі-

карський засіб [1, 2]. Але швидко постало питання щодо коректності цього підходу до терапії СНзНФВ, оскільки було визнано, що кожен з цих п'яти зберігаючих життя класів препаратів діє незалежно, що їх ефекти є адитивними, а також що кожен з них проявляє користь в короткий термін (протягом 30 днів) після початку приймання. Тому відбулася зміна парадигми, і головною метою став якнайшвидший початок терапії якомога більшою кількістю препаратів для лікування СН. При дотриманні цього підходу важливо враховувати кількість кроків титрування дози та час, необхідний для досягнення науково-обґрунтованої дози, оскільки ці показники суттєво різняться, наприклад у БАБ та ІНЗКТГ2, з яких першій групі потрібно до чотирьох етапів титрування протягом 6–12 тижнів, а друга використовується в одній фіксованій дозі для всіх пацієнтів [1–5]. З метою більш глибокого вивчення варіантів призначення препаратів для лікування СНзНФВ Shen et al. змоделювали вплив більш швидкого підбору терапії з використанням традиційного порядку препаратів і призначення зберігаючих життя при СН лікарських засобів у різних порядках, зокрема при одночасному призначенні двох препаратів з різних фармакологічних груп на початку лікування. Метою дослідження була кількісна оцінка потенційного зменшення кількості госпіталізацій та смертей у результаті слідування альтернативним підходам. Нижче стисло представлені отримані результати [7].

**Основні характеристики аналізу Shen et al.**

У вказаному аналізі автори використали п'ять досліджень, проведених за участю пацієнтів зі СНзНФВ, щоб оцінити ефект лікування п'ятьма хворобомодифікуючими препаратами. Дані про ефекти цих класів препаратів були отримані з наступних досліджень: інгібування PAC – з дослідження Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)-Treatment [8], БАБ – з дослідження Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [9], АМР – з дослідження Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) [10], інгібітор непрілізину/блокатор рецепторів ангіотензину (ARNI) – з дослідження ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF), іНЗКТГ2 – з дослідження Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) [4]. Для створення вибірки пацієнтів зі СНзНФВ, які раніше не отримували жоден з п'яти фармакологічних класів препаратів, що знижують смертність, використовували комбіновану когорту учасників, рандомізованих у групу плацебо, з досліджень SOLVD-Treatment (еналаприл vs плацебо) і Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Alternative (кандесартан vs плацебо) [11], які не отримували БАБ або АМР (**табл. 1**). Вказаний набір даних використовували для визначення показників частоти наслідків, які становили інтерес.

У наведених дослідженнях використовувалися такі первинні кінцеві точки: смерть від усіх причин – у SOLVD-Treatment і MERIT-HF, комбінація серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу СН (ГСН) – у CHARM-Alternative, EMPHASIS-HF і PARADIGM-HF, а також комбінація СС смерті і погіршення СН – в DAPA-HF (на думку авторів аналізу, ця кінцева точка мало відрізнялася від комбінації СС смерті і ГСН, яка була першою вторинною кінцевою точкою в DAPA-HF). Отже, у даному аналізі основними досліджуваними наслідками були сукупність СС смерті і ГСН, а також смерть від усіх причин.

Для розрахування частоти досліджуваних наслідків у когорті пацієнтів зі СНзНФВ використовували оцінки за методом Каплана-Меєра. Оскільки ризик ГСН був відносно високим на початку досліджень і знижувався пізніше, ризики ГСН та комбінації ГСН і СС смерті оцінювали окремо протягом перших 6 місяців і після 6 місяців лікування. У якості показників лікувальних ефектів різних видів терапії використовували відношення ризиків (ВР) наслідків, опублікованих у наведених вище дослідженнях. Винятком стало дослідження MERIT-HF, у якому не розраховувалося ВР для комбінації ГСН і СС смерті і замість нього використовувалося ВР для комбінації ГСН і смерті від усіх причин.

Звичайна послідовність (тобто послідовність 1), яка вивчалася в цьому дослідженні, виглядала так: початкове призначення інгібітора PAC (іPAC) з поступовим збільшенням дози протягом 6 тижнів, подальше титрування БАБ протягом 6 тижнів, потім АМР протягом 4 тижнів, перехід з іPAC на ARNI протягом 6 тижнів і, нарешті, додавання іНЗКТГ2 з остаточною оцінкою пацієнта через 2 тижні. Прискорений варіант цієї послідовності (послі-

довність 1а) вводив препарати в тому ж порядку, але прискорював швидкість титрування ось так: іPAC протягом 4 тижнів, БАБ протягом 4 тижнів, АМР протягом 2 тижнів, ARNI протягом 5 тижнів і наступне призначення іНЗКТГ2 з остаточною оцінкою пацієнта через 1 тиждень. Використовуючи ту саму шкалу прискореного титрування, що й у послідовності 1а, автори додатково вивчили 12 інших послідовностей, серед яких не було послідовностей с окремим призначенням іPAC, який у всіх випадках замінювали на ARNI (комбінація сакубітрин/валсартан). Порядок приймання препаратів за схемою ARNI – БАБ – АМР – іНЗКТГ2 описується як послідовність 1b, а 11 додаткових варіантів – як послідовності 2–12. Нарешті, враховуючи недавні пропозиції щодо можливості одночасного початку терапії двома препаратами з двох різних фармакологічних класів, автори також вивчили послідовності з початковим призначенням різних комбінацій двох препаратів (послідовності 1К–6К) (**рис. 1**).

Були розраховані показники вірогідності подій і середній показник втрати часу без подій (mean event-free time lost) за 1, 2 і 3 роки у пацієнтів, які не отримували жодного з досліджуваних методів лікування, а потім у пацієнтів, що отримували ліки згідно до вище означених послідовностей. Для обчислення середнього показника втрати часу без подій розраховували площу під кривою «час-імовірність події» за 1, 2 та 3 роки. Середній показник втрати часу без подій у певний момент часу показує усереднену втрату часу без подій для одного пацієнта. Наприклад, за 1 рік померли 100 з 1000 пацієнтів, і якщо припустити, що частота подій є постійною, середня втрата часу без подій (тобто часу виживання) за 1 рік для одного пацієнта становить у середньому ~0,6 місяця, а для всіх 1000 пацієнтів – близько 50 років. Також розраховували різницю у вірогідності події та середньому показнику приросту часу без подій при використанні послідовностей 2–12 порівняно зі звичайними послідовностями 1, 1а та 1b. Окремо вивчали ефекти послідовностей з використанням комбінацій (послідовності 1К–6К із початковим призначенням подвійних комбінацій) порівняно з послідовністю 1b.

У первинному аналізі автори припустили, що ефект лікування починається в середині періоду титрування для кожного препарату. Також були проведені два аналізи чутливості, один з яких припускав, що повний ефект кожного препарату був присутнім з початку лікування, а другий, що повний ефект був очевидний лише після завершення періоду титрування.

**Результати аналізу Shen et al.**

Використані клінічні дослідження та результати лікування, включені в моделі, підсумовані в **таблиці 1**.

У популяції пацієнтів зі СНзНФВ, які раніше не отримували лікування (учасники з груп плацебо досліджень SOLVD-Treatment і CHARM-Alternative), частота подій з комбінації ГСН і СС смерті становила 460 на 1000 пацієнто-років протягом перших 6 місяців і 200 на 1000 пацієнто-років після 6 місяців. Частота ГСН становила 310 і 130 на 1000 пацієнто-років відповідно. Показники частоти смерті від усіх причин і СС смерті протягом усього досліджуваного періоду становили 150 і 130 на 1000 пацієнто-років відповідно.

Таблиця 1. Стислий огляд досліджень препаратів, які модифікують перебіг СН [7]

	iPAC	БАБ	AMP	ARNI	ARNI	iНЗКТГ2
Дослідження	SOLVD-treatment	MERIT-HF	EMPHASIS-HF	PARADIGM-HF	PARADIGM-HF vs SOLVD-treatment и CHARM-alternative	DAPA-HF
Кількість пацієнтів	2569	3991	2737	8399	–	4744
Основний критерій відбору	NYHA II–IV, ФВ ЛШ ≤ 35%	NYHA II–IV, ФВ ЛШ ≤ 40%	NYHA II, ФВ ЛШ ≤ 35%	NYHA II–IV, ФВ ЛШ ≤ 40%	–	NYHA II–IV, ФВ ЛШ ≤ 40%
Основна терапія на вихідному рівні	БАБ 8%, КЗД 9%	iPAC 96%, AMP 8%	iPAC 94%, БАБ 87%	iPAC 100%, БАБ 93%, AMP 56%	–	iPAC 94%, БАБ 96%, AMP 72%, ARNI 11%
Експериментальне лікування	Еналаприл	Метопролол CR/XL	Еплеренон	Сакубитрил/валсартан	Сакубитрил/валсартан	Даплагліфозин
Контрольне лікування	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Еналаприл	Номінальне плацебо	Плацебо
Процент передчасного скасування терапії в групі експериментального лікування	32,5%	13,9%	16,3%	17,8%	–	10,5%
Середня добова доза досліджуваного препарату/цільова доза, мг	16,6/20	159/200	39,1 ± 13,8/50	375 ± 71/400	–	98,1% пацієнтів отримували цільову дозу 10 мг/добу
<b>СС смерть або ГСН</b>						
BP (95% ДІ)*	0,72 (0,64–0,80)	0,69 (0,60–0,80)а	0,63 (0,54–0,74)	0,80 (0,73–0,87)	0,57 (0,50–0,66)	0,75 (0,65–0,85)
<b>Смерть від усіх причин</b>						
BP (95% ДІ)*	0,84 (0,74–0,95)	0,66 (0,53–0,81)	0,76 (0,62–0,93)	0,84 (0,76–0,93)	0,72 (0,61–0,85)	0,83 (0,71–0,97)

КЗД – калійзберігаючий діуретик; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

\*Досліджуваний препарат vs контроль.

Перше порівняння досліджувало наслідки прискореного титрування доз при використанні традиційної послідовності призначення препаратів (послідовність 1a vs послідовність 1). **Рисунок 2** показує, що цей прискорений підхід скоротив час до закінчення титрування з 24 до 16 тижнів. Як видно з **таблиці 2**, використання цієї схеми прискореного титрування у 1000 пацієнтів зменшило кількість пацієнтів з ГСН або СС смертю на 23 особи, а також супроводжувалося меншою (на 7 випадків) кількістю смертей за перші 12 місяців після початку лікування (**рис. 2**).

Наступні порівняння досліджували наслідки використання різних препаратів у різному порядку, зберігаючи більш швидке титрування дози кожного з них.

Перший розглянутий варіант (послідовність 1b) починався з призначення ARNI, а не з iPAC, і передбачав швидке титрування усіх ліків, як у послідовності 1a. Оскільки це дозволило уникнути початку лікування з iPAC і більш пізнього переходу на ARNI, загальний час, необхідний для титрування, було скорочено з 16 до 12 тижнів. Порівняно з послідовністю 1a, використання послідовності 1b зменшило кількість пацієнтів з ГСН або СС смертю на 8 осіб, а також супроводжувалося меншою (на 1 випадок) кількістю смертей за перші 12 місяців після початку лікування.

Наступні розглянуті варіанти також використовували ARNI (а не iPAC), який призначався на різних етапах підбору терапії, і для кожній із цих послідовностей загальний час, необхідний для титрування, завжди становив 12 тижнів. Найефективніші альтернативні підходи (послідовності 2–5 vs послідовність 1b) призвели до подальшого зниження летальних та нелетальних подій протягом 12 місяців. Послідовності 3, 4 і 5 посприяли якнайшвидшому досягненню етапу лікування всіма чотирма препаратами (7 тижнів), а послідовності 2, 3 і 5 дали змогу розпочати застосування трьох препаратів через 3 тижні.

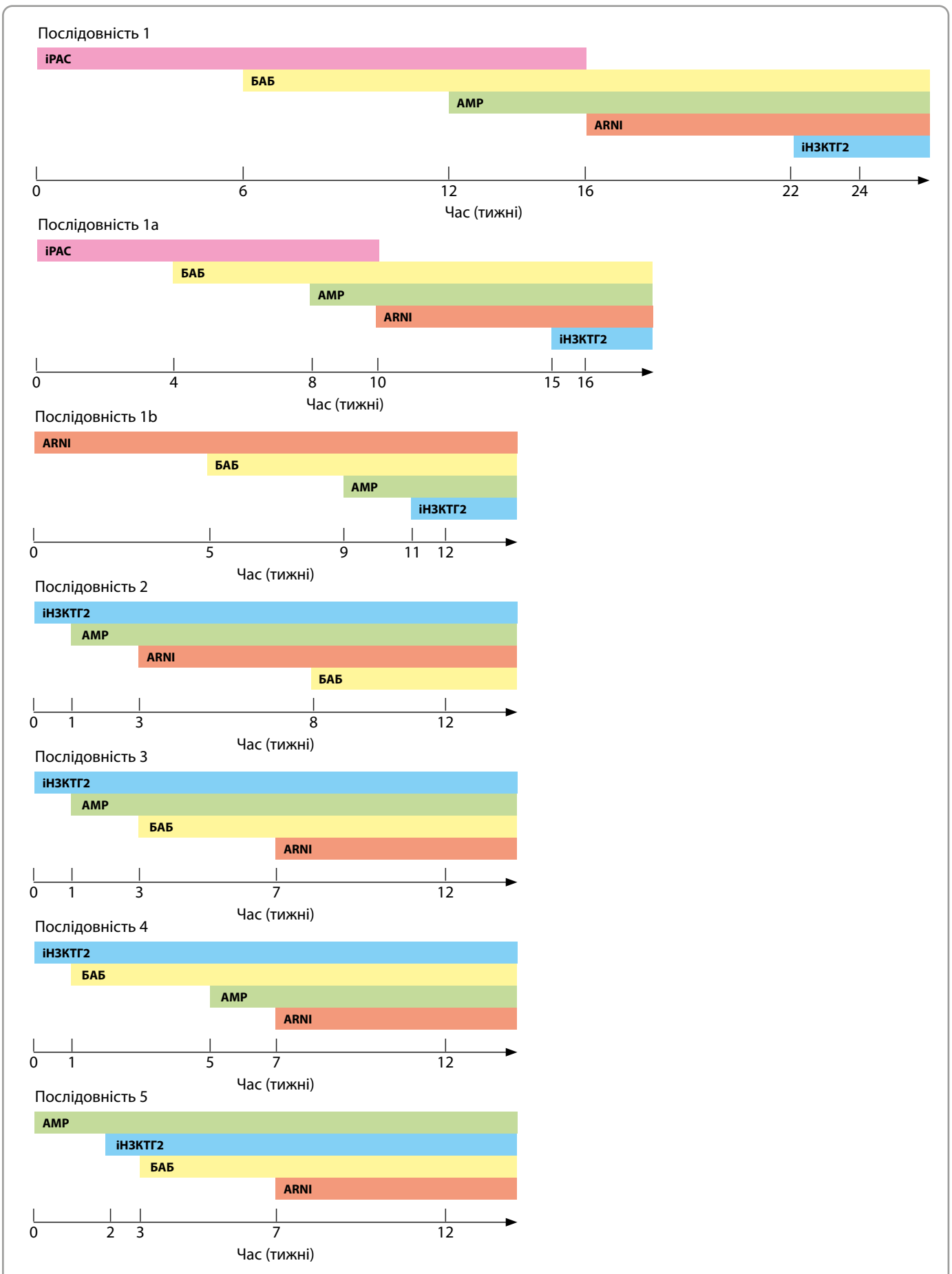
Послідовністю, яка забезпечувала найбільше зменшення ризику подій з комбінації ГСН і СС смерть, була послідовність 2 (iНЗКТГ2/AMP/ARNI/БАБ). Порівняно

з послідовністю 1b послідовність 2, за оцінками, знизила кількість пацієнтів з такими ускладненнями на 17 осіб (**рис. 2**). Послідовність 3 привела до подібного, хоча трохи менш вираженого ефекту. Проте коли послідовність 2 порівнювали зі звичайним підходом (послідовністю 1), кількість пацієнтів, які уникнули ГСН/СС смерті становила 47 на 1000 пролікованих хворих, що стало наслідком як збільшення швидкості титрування, так і зміни порядку призначення препаратів.

Найкращою альтернативною послідовністю для зниження смертності від усіх причин була послідовність 3 (iНЗКТГ2/AMP/БАБ/ARNI). Порівняно з послідовністю 1b послідовність 3 запобігала ~5 смертям на 1000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 місяців (**рис. 2**). Послідовності 4 і 5 призвели до дещо меншого зниження ризику смерті від усіх причин порівняно з послідовністю 3. Якщо послідовність 3 порівнювати зі звичайним підходом (послідовність 1), кількість пацієнтів, які уникнули передчасної смерті, становила 14 на 1000 пролікованих хворих, що відображає вплив як більш швидкого титрування, так і різного порядку призначення досліджуваних препаратів.

Послідовностями, які продемонстрували найменшу користь для зниження смертності, були послідовності, які починаються з призначення сакубітрилу/валсартану.

Нарешті, вивчався вплив початку терапії з одночасного прийому двох препаратів за умови збереження більш швидкого титрування дози кожного лікарського засобу (**рис. 2, табл. 3**) [7]. Порівняно з послідовністю 1b найбільше зниження ризику комбінації ГСН і СС смерті забезпечувала послідовність, яка починалася з призначення комбінації iНЗКТГ2 + AMP, з наступним підключенням ARNI, а потім – БАБ; майже такою ж ефективною була послідовність iНЗКТГ2 + AMP/БАБ/ARNI. Ці послідовності запобігали розвитку 21–22 подій ГСН/СС смерті на 1000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 місяців, порівняно з послідовністю 1b (**табл. 3**) і додатково знижували ризик на 4–5 подій порівняно з найкращою прискореною



**Рисунок 1А.** Основні досліджувані послідовності препаратів і тривалість періодів титрування (окреме послідовне призначення препаратів) [7]

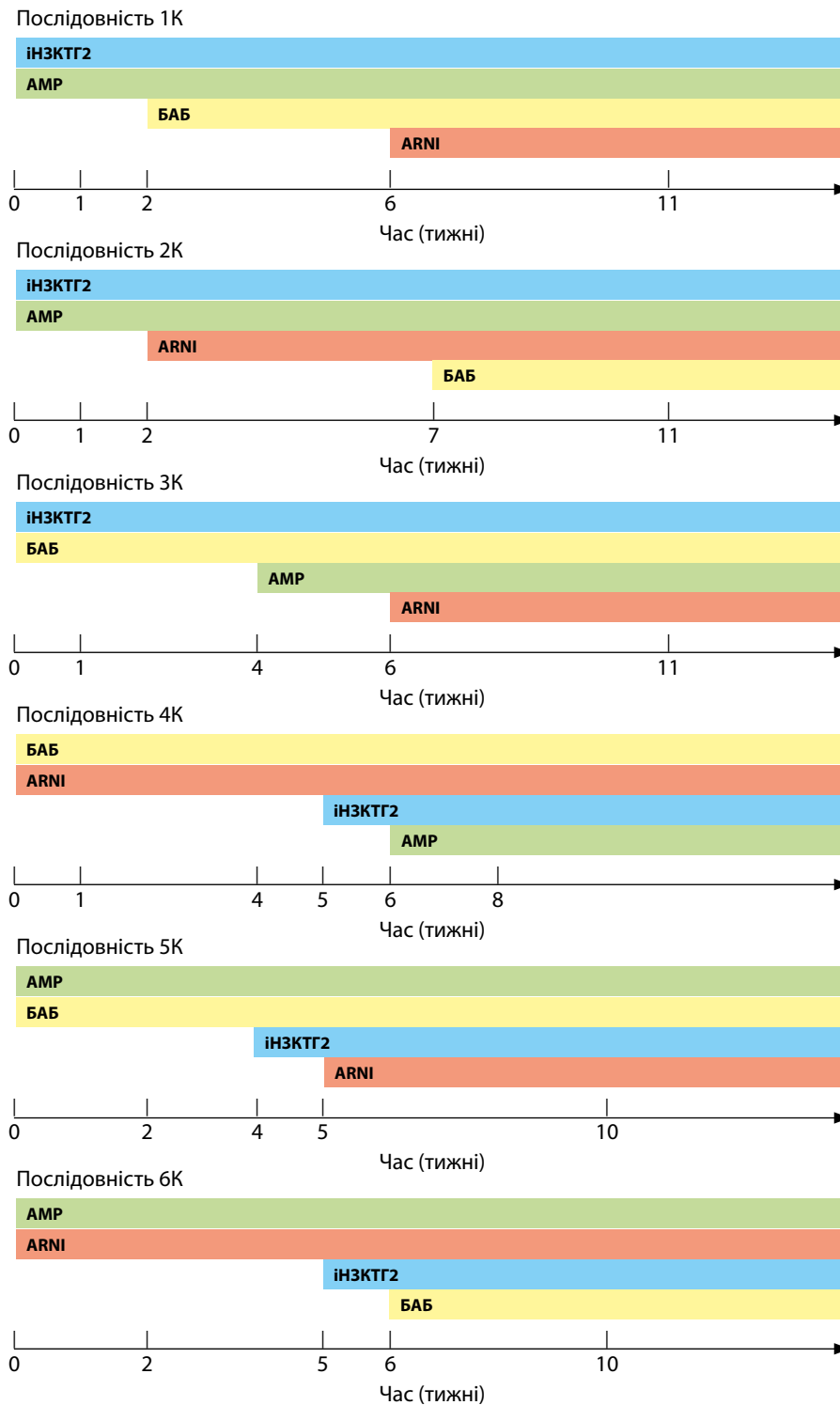


Рисунок 1В.

Основні досліджувані послідовності препаратів і тривалість періодів титрування (початок терапії з призначення подвійної комбінації хворобомодифікуючих препаратів) [7]

послідовністю, тобто з послідовністю 2 (табл. 2) [7]. Для запобігання смерті від усіх причин найбільш ефективною була послідовність AMP + БАБ/ іНЗКТГ2/ARNI, за якою слідувала послідовність іНЗКТГ2 + AMP/БАБ/ARNI (аналогічно впливу на комбінацію ГСН і СС смерті). За оцінками, ці послідовності запобігають 7 смертям на 1000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 місяців, порівняно з послідовністю 1b (табл. 3) і додатково знижують кількість смертей на 2 випадки порівняно з найкра-

щою прискороною послідовністю, тобто послідовністю 3 (табл. 2) [7]. Слід зазначити, що послідовність БАБ + ARNI/іНЗКТГ2/AMP істотно скоротила теоретичний загальний час до повного титрування всіх препаратів (до 8 тижнів), але не була особливо ефективною у додатковому зниженні ризику того чи іншого наслідку. Сумарне зниження ризику з окремими послідовностями препаратів показано графічно для комбінації ГСН і СС смерті на **рисунку 3** і для смертності від усіх причин на **рисунку 4**.

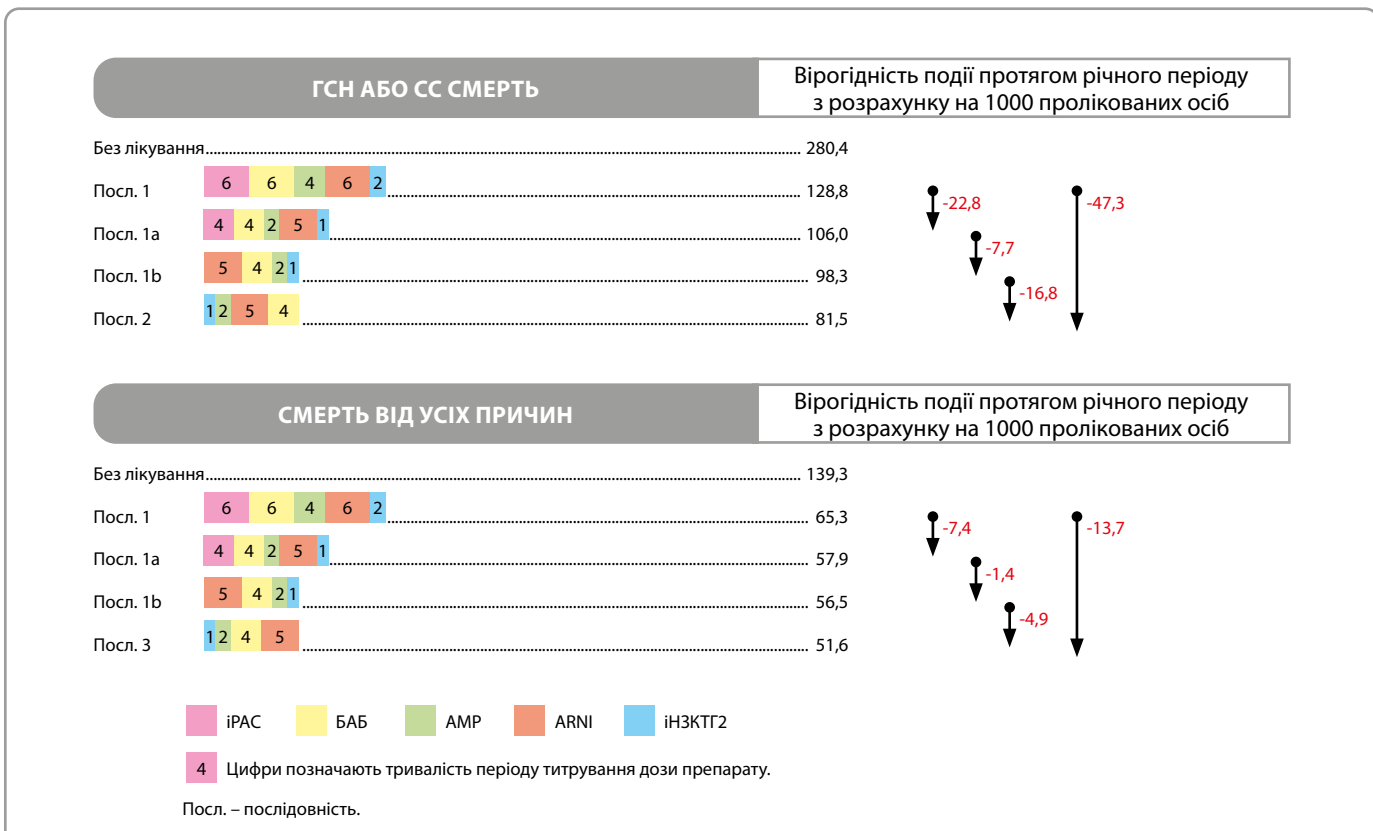


Рисунок 2. Основні результати аналізу Shen et al. [7]

**Обговорення результатів**

Отже, результати аналізу Shen et al. показують, що звичайний підхід до впровадження основних фармакологічних методів лікування СНзФВ може бути не найкращим і що альтернативні підходи можуть призвести до значного зменшення смертей і госпіталізацій з приводу СН. Зокрема, проведене моделювання припускає, що завдяки використанню більш оптимальної послідовності призначення препаратів і більш швидкого титрування доз протягом першого року після встановлення діагнозу кількість осіб, що вижили, може збільшитися на 14 пацієнтів, а кількість пацієнтів, що уникнули першої ГСН або смерті від СС причин, може збільшитися втричі при розрахунку на 1000 пролікованих осіб (рис. 2). Ці результати узгоджуються з парадигмою, згідно з якою, якщо препарати діють самостійно, адитивно і швидко (про що свідчать докази), то важливо щонайшвидше призначити якомога більшу кількість ефективних методів лікування, щоб якомога швидше максимально захистити пацієнта, оскільки в умовах СНзФВ затримка в максимізації фармакологічного захисту означає втрату життів [7].

Упродовж свого дослідження Shen et al. змоделювали дві альтернативи звичайному підходу до лікування: одна полягала в тому, щоб підтримувати звичайну послідовність препаратів та скоротити час, необхідний для титрування кожного з них до цільової дози; інша – у тому, щоб розглянути кілька різних послідовностей введення нових препаратів у схему лікування з використанням графіку прискореного титрування. Одне тільки скорочення часу, необхідного для титрування, забезпечило приблизно половину загального зменшення кіль-

кості смертей і госпіталізацій, якого, за розрахунками, було можливо досягнути за допомогою оптимального підходу до лікування. На думку авторів аналізу, змодельовані скорочені періоди титрування (iRAS протягом 4 тижнів, БАБ протягом 4 тижнів, АМР протягом 2 тижнів, АРНІ протягом 5 тижнів і іНЗКТГ2 протягом 1 тижня) є придатними для багатьох пацієнтів і вже продемонстрували свою практичність і безпечність у різноманітних дослідженнях [12–14].

Альтернативні послідовності передбачали як більш швидке титрування дози, так і інший порядок введення нових препаратів. При вивченні нових послідовностей автори аналізу не розглядали можливість початку терапії з призначення iRAS, оскільки такий підхід характеризується найменшою загальною перевагою з погляду впливу на смертність (ВР 0,84, 95% ДІ 0,74–0,95) та пов'язаний із найбільшою затримкою початку приймання всіх п'яти хворобомодифікуючих препаратів [15–17]. Натомість розглядалися лише варіанти застосування iRAS у складі комбінації з інгібітором неприлізину (сакубітрил/валсартан), яка добре переноситься як початкове лікування [12–14]. Однак послідовність, у якій першим етапом було призначення комбінації сакубітрил/валсартан, виявилася менш ефективною, ніж інші нові послідовності. Частково це було пов'язано з тим, що для досягнення цільової дози сакубітрилу/валсартану потрібні два або три етапи титрування (залежно від початкової дози) з перевіркою рівнів електролітів та функції нирок на кожному етапі, і навіть при прискореному режимі титрування для досягнення оптимальної дози, за оцінками, потрібно було 5 тижнів [12–14].

Таблиця 2.

Вірогідність подій і середній показник втрати часу без подій протягом року для досліджуваних наслідків (різні послідовності порівняно з відсутністю лікування; первинний аналіз) [7]

Послідовність	БЛ	П1	П1а	П1b	П2	П3	П4	П5
Порядок призначення ліків	-	iPAC/ БАБ/ AMP/ ARNI/ iH3KTГ2	iPAC/ БАБ/ AMP/ ARNI/ iH3KTГ2	ARNI/ БАБ/ AMP/ iH3KTГ2	iH3KTГ2/ AMP/ ARNI/ БАБ	iH3KTГ2/ AMP/ БАБ/ ARNI	iH3KTГ2/ БАБ/ AMP/ ARNI	AMP/ iH3KTГ2/ БАБ/ ARNI
Тривалість періоду титрування	-	24	16	12	12	12	12	12
<b>ГСН або СС смерть</b>								
Вірогідність події (на 1000 осіб)	280,4	128,8	106,0	98,3	81,5	82,5	87,3	83,6
Різниця у вірогідності події порівняно з П1 (на 1000 осіб)	151,6	Еталон	-22,8	-30,5	-47,3	-46,3	-41,5	-45,2
Різниця у вірогідності події порівняно з П1а (на 1000 осіб)	174,4	22,8	Еталон	-7,7	-24,5	-23,5	-18,7	-22,4
Різниця у вірогідності події порівняно з П1b (на 1000 осіб)	182,1	30,5	7,7	Еталон	-16,8	-15,8	-11,0	-14,7
Середній показник втрати часу без подій (місяці)	2,09	1,16	0,94	0,87	0,68	0,69	0,75	0,71
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1 (місяці)	-0,93	Еталон	0,22	0,29	0,48	0,47	0,41	0,45
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1а (місяці)	-1,15	-0,22	Еталон	0,07	0,26	0,25	0,19	0,23
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1b (місяці)	-1,22	-0,29	-0,07	Еталон	0,19	0,18	0,12	0,16
<b>Смерть від усіх причин</b>								
Вірогідність події (на 1000 осіб)	139,3	65,3	57,9	56,5	52,6	51,6	52,1	51,9
Різниця у вірогідності події порівняно з П1 (на 1000 осіб)	74,0	Еталон	-7,4	-8,8	-12,7	-13,7	-13,2	-13,4
Різниця у вірогідності події порівняно з П1а (на 1000 осіб)	81,4	7,4	Еталон	-1,4	-5,3	-6,3	-5,8	-6,0
Різниця у вірогідності події порівняно з П1b (на 1000 осіб)	82,8	8,8	1,4	Еталон	-3,9	-4,9	-4,4	-4,6
Середній показник втрати часу без подій (місяці)	0,86	0,49	0,42	0,41	0,36	0,35	0,36	0,36
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1 (місяці)	-0,37	Еталон	0,07	0,08	0,13	0,14	0,13	0,13
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1а (місяці)	-0,44	-0,07	Еталон	0,01	0,06	0,07	0,06	0,06
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1b (місяці)	-0,45	-0,08	-0,01	Еталон	0,05	0,06	0,05	0,05

БЛ – без лікування; П – послідовність.

Таблиця 3.

Вірогідність подій і середній показник втрати часу без подій протягом року для досліджуваних наслідків (різні послідовності, які передбачають призначення подвійної комбінації на початку лікування, порівняно з послідовністю 1b; первинний аналіз) [7]

Послідовність	П1b	П1К	П2К	П3К	П4К	П5К	П6К
Порядок призначення ліків	ARNI/ БАБ AMP/ iH3KTГ2	iH3KTГ2 + AMP/ БАБ/ ARNI	iH3KTГ2 + AMP/ ARNI/ БАБ	iH3KTГ2 + БАБ/ AMP/ ARNI	БАБ + ARNI/ iH3KTГ2/ AMP	AMP + БАБ/ iH3KTГ2/ AR10NI	AMP + ARNI/ iH3KTГ2/ БАБ
Тривалість періоду титрування	12	11	11	11	8	10	10
<b>ГСН або СС смерть</b>							
Вірогідність події (на 1000 осіб)	98,3	77,5	76,6	82,4	82,5	79,2	78,5
Різниця у вірогідності події порівняно з П1b (на 1000 осіб)	Еталон	-20,8	-21,7	-15,9	-15,8	-19,1	-19,8
Середній показник втрати часу без подій (місяці)	0,87	0,64	0,63	0,69	0,70	0,66	0,65
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1b (місяці)	Еталон	0,23	0,24	0,18	0,17	0,21	0,22
<b>Смерть від усіх причин</b>							
Вірогідність події (на 1000 осіб)	56,5	50,1	51,1	50,6	50,5	49,8	51,3
Різниця у вірогідності події порівняно з П1b (на 1000 осіб)	Еталон	-6,4	-5,4	-5,9	-6,0	-6,7	-5,2
Середній показник втрати часу без подій (місяці)	0,41	0,34	0,35	0,34	0,34	0,33	0,35
Середній показник приросту часу без подій порівняно з П1b (місяці)	Еталон	0,07	0,06	0,07	0,07	0,08	0,06

П – послідовність.

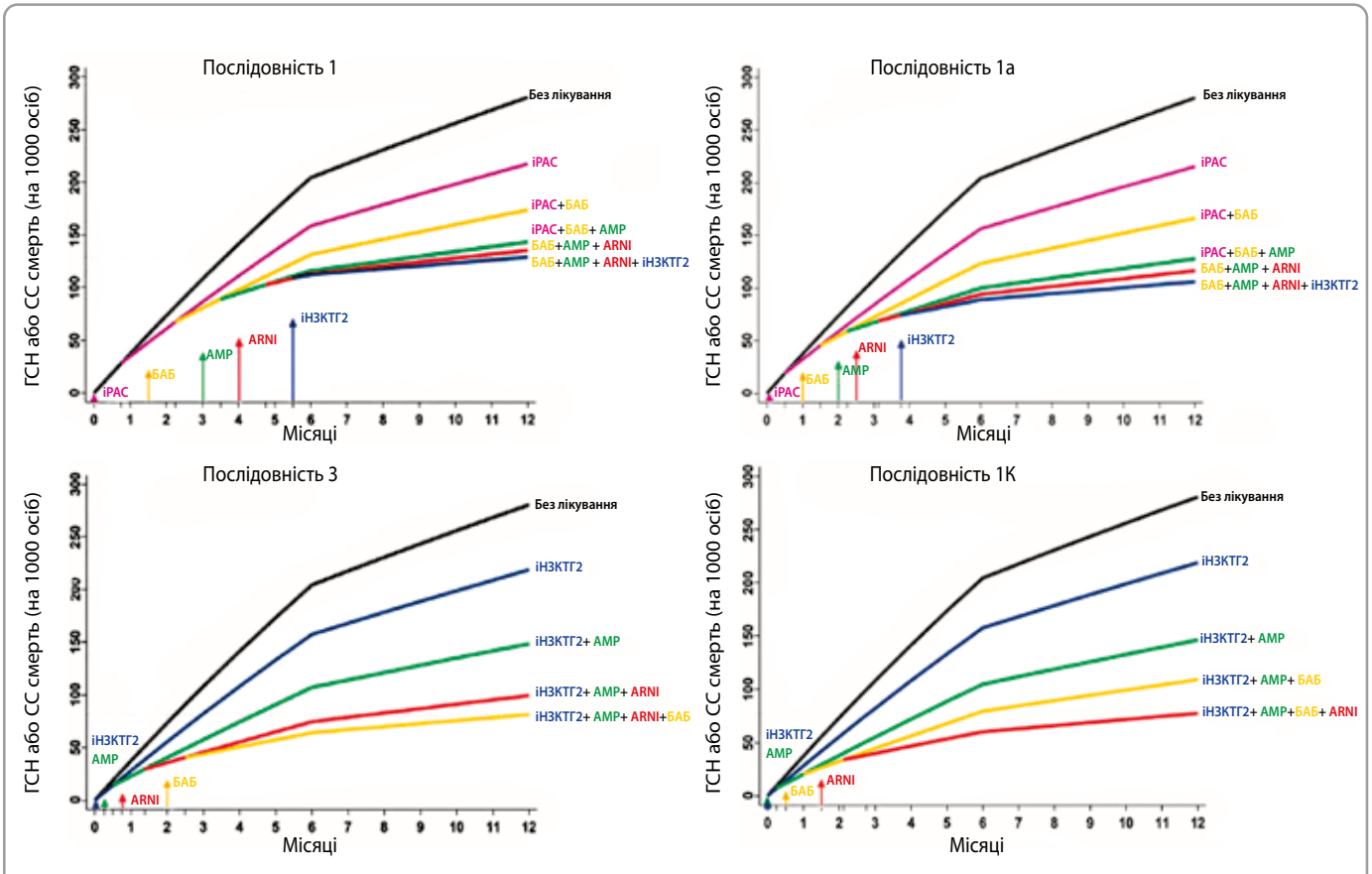


Рисунок 3.

Сукупні випадки ГСН або СС смерті з окремими варіантами послідовностей призначення хворобомодифікуючих ліків (первинний аналіз) [7]

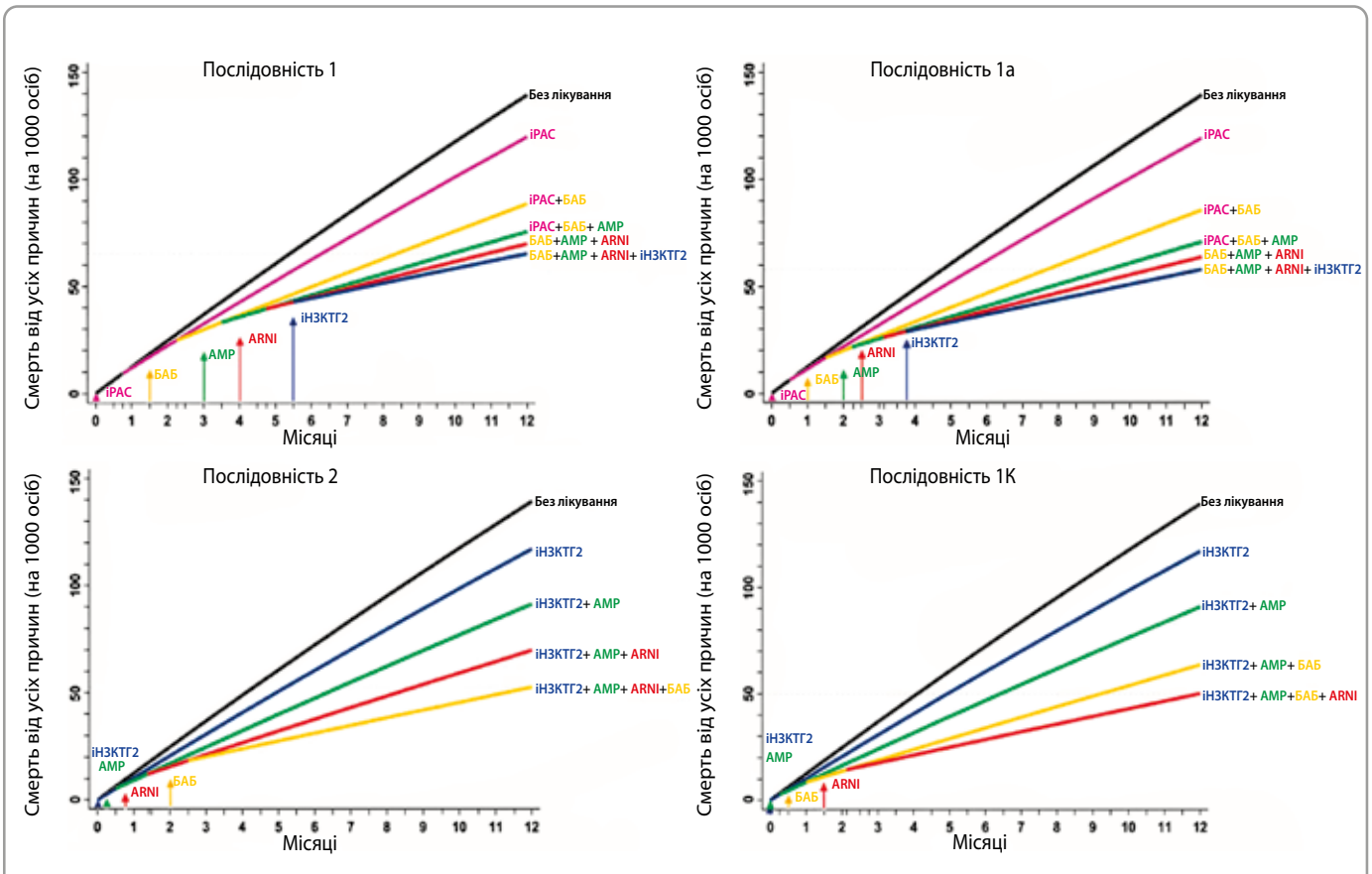


Рисунок 4.

Сукупні випадки смерті від усіх причин з окремими варіантами послідовностей призначення хворобомодифікуючих ліків (первинний аналіз) [7]



Найбільш ефективними були альтернативні послідовності, які починалися з призначення ІНЗКТГ2 або АМР; перевагою ІНЗКТГ2 у цьому випадку було використання фіксованої дози (титрування АМР проводиться максимум у 2 етапи), а перевагою АМР – більш виражений вплив на ризик смерті від усіх причин (ВР для АМР 0,76, 95% ДІ 0,62–0,93; ВР для ІНЗКТГ2 0,83, 95% ДІ 0,71–0,97), проте відмінності між цими двома послідовностями за загальним впливом на досліджувані наслідки були незначними.

Хоча БАБ є найефективнішими препаратами для зниження смертності (ВР 0,66, 95% ДІ 0,53–0,81), вони ж характеризуються найповільнішим процесом титрування, оскільки терапія БАБ зазвичай починається з дози, що становить 1/16–1/8 від цільової, і подвоєння дози проводиться з інтервалом не менше ніж 2 тижні. До того ж, моделювання показало, що навіть при скороченні періоду титрування до 4 тижнів початок лікування з призначення БАБ не призвів до кращих результатів, ніж застосування альтернативних послідовностей. Аналогічним чином, схема з одночасним призначенням двох препаратів на початковому етапі терапії, яка пропонується деякими вченими, мала скромний додатковий ефект [12–14].

При інтерпретації отриманих результатів слід враховувати низку відмінностей умов клінічних досліджень від реальної медичної практики, зокрема нижчий рівень прихильності до лікування серед реальних пацієнтів, що, ймовірно, призведе до зниження користі від застосування досліджуваних схем лікування в реальних умовах. Різним пацієнтам можуть краще підходити різні досліджувані послідовності, тому необхідно враховувати додаткові фактори, пов'язані з переносимістю лікування, такі як рівень артеріального тиску та функція нирок, а також дані про синергізм між препаратами (наприклад, уповільнення темпів зниження швидкості клубочкової фільтрації та корекція гіперкаліємії при сумісному інгібуванні неперилізіну та ІНЗКТГ2) [18–20]. Також важливою змінною може бути вік, тому прискорене запровадження кількох видів лікування може виявитися недоцільним у літніх коморбідних пацієнтів.

### Висновок

Порівняно зі звичайними схемами титрування доз та рекомендованою послідовністю призначення хворобомодифікуючих препаратів при СНзНФВ, прискорений графік титрування та оптимізований порядок призначення можуть запобігти щонайменше 14 смертям і більш ніж утричі знизити кількість пацієнтів з госпіталізацією з приводу СН або смертю від СС причин протягом року після початку терапії при розрахунку на 1000 пролікованих пацієнтів. З огляду на ці результати, ефекти альтернативних підходів слід перевірити у належних клінічних дослідженнях.

### Література

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
2. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–e161.
3. McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
4. McMurray J., Solomon S., Inzucchi S. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
5. Packer M., Anker S., Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
6. McDonagh T., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
7. Shen L., Jhund P., Docherty K. et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal* 2022; 00: 1–15. doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210.
8. SOLVD Investigators; Yusuf S., Pitt B., Davis C. et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
10. Zannad F., McMurray J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
11. Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
12. Wachter R., Senni M., Belohlavek J. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998–1007.
13. Senni M., McMurray J., Wachter R. et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1193–1202.
14. Velazquez E., Morrow D., DeVore A. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–548.
15. McDonagh T., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
16. Maddox T., Januzzi J., Allen L. et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772–810.
17. Packer M., McMurray J. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021;23:882–894.
18. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489–498.
19. Jhund P., Solomon S., Docherty K. et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298–309.
20. Desai A., Vardeny O., Claggett B. et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79–85.

Автор огляду *Наталія Генш*

# ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ та ЄДИНИЙ ІНЗКТГ2, що знижує ризик СС та загальної смертності у дорослих пацієнтів з СНзНФ<sup>1,2\*</sup>



## ЗБЕРЕЖІТЬ САМЕ ЖИТТЯ, зниживши ризик смерті у пацієнтів з СНзНФ<sup>2</sup>

### ЗНИЖЕННЯ ВІДНОСНОГО РИЗИКУ:

Загальна смертність<sup>2</sup>

на  
**17**%

СС-смертність<sup>2</sup>

на  
**18**%

Госпіталізація з приводу СН<sup>2</sup>

на  
**30**%

Зображення гіпотетичних пацієнтів.

\* Зниження відносного ризику СС смерті і загальної смертності було доведено за допомогою регресійної моделі Кокса: ВР (95% ДІ)=0,82 (0,69-0,98); ВР (95% ДІ)=0,83 (0,71-0,97) відповідно; nominal p=0,029 (для СС смерті); nominal p=0,022 (для смерті від усіх причин).

СНзНФ – серцева недостатність з зниженою фракцією викиду; ІНЗКТГ2 – інгібітори натрієво-глюкозного котранспортера глюкози 2 типу; СС – серцево-судинна; СН – серцева недостатність.

**Література: 1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА РП. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії РП, необмежений з 30.11.2018. 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (далагліфлозін).** **Склад:** діюча речовина: далагліфлозін; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг далагліфлозину пропрандіолу моногідрату у перерахуванні на далагліфлозін 5 або 10 мг. **Фармакогепералетична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієво-глюкозного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форсіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапія, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форсіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.\*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза далагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні далагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низької дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза далагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF далагліфлозін призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форсіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язі з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки далагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки далагліфлозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форсіга пацієнтам із ШФК < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШФК постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування далагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушеннями функцій нирок тяжкого ступеня (ШФК < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії далагліфлозін збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску викликає застосуванням далагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування далагліфлозіном слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування далагліфлозіном можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати далагліфлозін для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування далагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурнье, застосування препарату Форсіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування далагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність далагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час не встановлено. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

\* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

**Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форсіга.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗеніка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗеніка Україна» за телефоном: +38(044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадзор) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://reporting.astrazeneca.com/content/HealthServices/Global/28-global-reporting.com/ua/ua/home.html> в Україні. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗеніка Україна»: 01033, м. Київ, вул. СміТ Проківих, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

«ФОРКСІГА» – торговельна марка компанії «АстраЗеніка». © AstraZeneca 2013-2021.