

# Консенсус щодо лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Закінчення. Початок у № 5 (90) 2023 р.

## Лікування пацієнтів із СНзФВ

Ведення осіб із СНзФВ фокусується на:

1) стратифікації ризику та лікуванні супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД, ожиріння, ФП, ІХС, ХХН та обструктивного апное уві сні (ОАС);

2) нефармакологічних підходах, що передбачають фізичні вправи і нормалізацію ваги, використання бездротових імплантованих моніторів параметрів гемодинаміки за допомогою датчика тиску в легеневій артерії;

3) контролі симптомів і хворобо-модифікувальній терапії петльовими діуретиками, іНЗКТГ-2, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), інгібіторами рецепторів ангіотензину та неперилізіну (ІРАН) та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА).

## Адекватна фармакотерапія пацієнтів із СНзФВ відповідно до медичних настанов

Результати низки досліджень не продемонстрували користі застосування периндоприлу (Cleland et al., 2006), ірбесартану (Massie et al., 2008), β-адреноблокаторів (Fonarow et al., 2008; Hernandez et al., 2009), нітратів (Redfield et al., 2015), дигоксину (Ahmed et al., 2006), івабрадину (Komajda et al., 2017), силденафілу (Redfield et al., 2013), та серелаксину (Metra et al., 2019) для пацієнтів із СНзФВ.

Проте, за даними останніх клінічних досліджень, підтверджено користь GDMT для осіб із СНзФВ, а також важливість початку лікування основними препаратами для редукції симптомів, поліпшення функціональної здатності та зниження захворюваності й смертності, пов'язаних із СН (Heidenreich et al., 2022). Ініціювання GDMT є безпечним та ефективним як за гострих, так і за хронічних захворювань.

У таблиці 2 наведено рекомендовані початкові та цільові дози для лікування СНзФВ. Призначаючи GDMT, клініцисти також мають брати до уваги відповідні застереження та протипоказання (табл. 3).

На рисунку 9 представлено алгоритм початкового призначення GDMT та титрування препаратів. Діуретичні засоби слід використовувати, зважаючи на необхідність зменшення застійних явищ і редукції симптомів (Heidenreich et al., 2022). Зокрема, β-адреноблокатори можливо застосовувати в осіб із СНзФВ, які мають специфічні показання, як-от перенесений раніше (до 3 років) інфаркт міокарда (ІМ), стенокардію або ФП, але слід контролювати переносимість фізичних вправ через потенціальну небезпеку хронотропної некомпетентності (Fihn et al., 2012; Heidenreich et al., 2022).

## Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу

Початково іНЗКТГ-2 були розроблені для поліпшення контролю рівня глюкози в осіб із ЦД 2-го типу, пізніше підтверджено їхні

значні переваги для серцево-судинної (СС) системи в осіб із ЦД 2-го типу та без нього. Вони особливо очевидні для осіб із СН, оскільки іНЗКТГ-2 значно знижують ризик госпіталізації з приводу СН та СС смерть незалежно від величини ФВ (Vaduganathan et al., 2022). Тому терапію іНЗКТГ-2 слід розпочинати всім особам із СНзФВ, у яких немає відповідних протипоказань.

У дослідженнях DELIVER (оцінювання ефективності дапагліфлозину для поліпшення якості життя пацієнтів із СНзФВ) та EMPEROR-Preserved (оцінювання результатів застосування емплагліфлозину у пацієнтів із хронічною СНзФВ) (Solomon et al., 2022; Anker et al., 2021) вивчали вплив застосування дапагліфлозину та емплагліфлозину відповідно на клінічні результати в осіб із СН та ФВ ЛШ  $\geq 40\%$ . За даними обох досліджень, зафіксовано суттєве зниження частоти госпіталізації з приводу СН. Про зниження СС смертності в разі застосування іНЗКТГ-2 в осіб із СНпом\_знижФВ / СНзФВ свідчать також результати метааналізу (відношення ризиків [ВР] 0,88; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,77-1,00) (Vaduganathan et al., 2022).

В обох згаданих дослідженнях фіксували також поліпшення стану здоров'я, пов'язане з використанням іНЗКТГ-2; найбільшу користь отримали учасники з клінічними ознаками погіршення стану на вихідному рівні (Kosiborod et al., 2023). Додаткові докази щодо поліпшення стану здоров'я та якості життя пацієнтів ііз СНзФВ під час застосування іНЗКТГ-2 виявили в межах дослідження PRESERVED-HF (вивчення ефективності дапагліфлозину при СНзФВ) (Nassif et al., 2021). За результатами метааналізу даних клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність іНЗКТГ-2 в осіб із СН, підтверджено постійне зниження сумарної кількості госпіталізації з приводу СС недостатності та смертності від СС3 в пацієнтів із СНпомзнижФВ і СНзФВ (ВР 0,80; 95% ДІ 0,73-0,87) (Vaduganathan et al., 2022). Крім того, спостережували переваги були додатковими до зумовлених використанням АМР та ІРАН (Verma et al., 2022). Важливо, що лікування емплагліфлозином було пов'язане з меншою частотою припинення приймання АМР – імовірно, через менший ризик гіперкаліємії (Ferreira et al., 2021). Під час досліджень EMPEROR-Preserved і DELIVER не виникало жодних несподіваних проблем із безпекою для пацієнтів.

Зважаючи на те, що початок GDMT при СН у стаціонарі пов'язаний із кращою прихильністю до терапії та тривалішим дотриманням призначень, укладачі консенсусу зазначають, що лікування іНЗКТГ-2 є безпечним і ефективним, коли воно розпочинається під час госпіталізації з приводу гострої декомпенсованої СН (після досягнення клінічно стабільного стану пацієнта).

У дослідженні SOLOIST-WHF (вивчення впливу сотагліфлозину на СС події в пацієнтів із ЦД 2-го типу після загострення СН) брали участь нещодавно госпіталізовані пацієнти із ЦД 2-го типу з усім спектром ФВ ЛШ,

додулені до випробування перед випискою або незабаром після неї (Bhatt et al., 2021).

Встановлено, що терапія сотагліфлозином (інгібітор як іНЗКТГ-1, так і іНЗКТГ-2; наразі не схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США [FDA]) сприяла значущому зниженню загальної кількості смертей від СС причин, госпіталізації і невідкладних візитів із приводу СН, ніж приймання плацебо, незалежно від ФВ ЛШ (21% досліджуваної популяції мали ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ ).

У нещодавно здійсненому дослідженні EMPULSE оцінювали ефект емплагліфлозину проти плацебо у госпіталізованих осіб із гострою декомпенсованою СН; приблизно 32% мали ФВ ЛШ  $> 40\%$  (Voors et al., 2022).

Лікування емплагліфлозином добре переносилося, сприяло швидшому зникненню набряку та було пов'язане зі значним поліпшенням результатів щодо вторинної комбінованої кінцевої точки, що охоплювала клінічний результат (смерть, СН) та стан здоров'я (Viegus et al., 2023; Kosiborod et al., 2022). Переваги, оцінені за загальним показником частоти госпіталізації з приводу СН, були подібними для пацієнтів із ФВ ЛШ 40-50% і 50-60% відповідно (Packer et al., 2021).

## Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Терапія АМР значно поліпшувала показники діастолічної функції в осіб із СНзФВ (Edelmann et al., 2013; Pitt et al., 2014). Спіронолактон може зменшити ризик госпіталізації з приводу СН в осіб із СНзФВ, які належать до певних підгруп; однак необхідний відповідний моніторинг рівня калію (щоб

зменшити ризик гіперкаліємії) та функції нирок (щоб уникнути її погіршення) (Pitt et al., 2014).

До дослідження TOPCAT (лікування антагоністом альдостерону осіб із СН зі збереженою серцевою функцією) було залучено 3445 осіб із СН і ФВ ЛШ  $\geq 45\%$  (Pitt et al., 2014).

Учасників рандомізували для приймання спіронолактону (15-45 мг/добу) або плацебо. Спочатку опубліковані результати не продемонстрували суттєвої користі за первинним комплексним результатом (частота СС смерті, перерваної зупинки серця, госпіталізації з приводу СН) (ВР 0,89; 95% ДІ 0,77-1,04), хоча спостерігалось значуще зниження щодо компонента госпіталізації з приводу СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,69-0,99).

Значні регіональні відмінності щодо частоти подій між учасниками, зареєстрованими у Північній Америці та рф / Грузії, свідчили про відповідні відмінності у застосуванні критеріїв включення до дослідження та виконанні досліджень.

Дані подальшого аналізу підгруп у межах TOPCAT підтвердили значуще зниження первинного сукупного результату при застосуванні спіронолактону в учасників, зареєстрованих у Північній Америці (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,98), тоді як жодної користі терапії не спостерігалось для пацієнтів, зареєстрованих у рф / Грузії (ВР 1,10; 95% ДІ 0,79-1,51) (Pfeffer et al., 2015). Ці результати додатково були підтвержені даними щодо рівнів канренону, активного метаболіту спіронолактону, які не фіксували у більшій частині учасників із рф порівняно з пацієнтами зі США й Канади (30 проти 3% відповідно;  $p < 0,001$ ). Тобто зареєстроване та фактичне

Таблиця 3. Протипоказання та застереження щодо призначення іНЗКТГ-2, АМР, ІРАН та БРА

Клас препаратів	Протипоказання	Застереження
Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2)	ЦД 1-го типу (обмеження застосування) Лактація Пацієнти на діалізі Відома гіперчутливість	Порушення функції нирок: для дапагліфлозину рШКФ $< 25$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> для емплагліфлозину рШКФ $< 20$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> Вагітність Підвищений ризик грибкових інфекцій статевих органів Може спричинити дефіцит об'єму крові або гіпотензію Кетоацидоз (зокрема евглікемічний) в осіб із погано контрольованим ЦД, зневодненням або голодуванням Гостре ураження нирок Некротичний фасцит промежини (гангрена Фурнье), рідкісне, але потенційно серйозне та небезпечне для життя захворювання
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)	Вміст калію $\geq 5,0$ ммоль/л Хвороба Аддісона Вагітність Відома гіперчутливість	Порушення функції нирок: уникати, якщо рШКФ $< 30$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> або вміст креатиніну сироватки $\geq 2,5$ мг/дл. Розпочати з половини дози, якщо рШКФ 30-50 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> Одночасне застосування з препаратами та добавками, що підвищують рівень калію в сироватці крові, як-от: добавки калію іАПФ, БРА або ІРАН НПЗП триметоприм Гінекомастія (розгляньте можливість застосування еплеренону) Лактація
Інгібітори рецепторів ангіотензину та неперилізіну (ІРАН)	Одночасне застосування з іАПФ (упродовж 36 год після застосування іАПФ) Наявність в анамнезі будь-якого ангіоневротичного набряку Вагітність / лактація Тяжке порушення функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) Відома гіперчутливість Застосування аліскірену особами із ЦД	Зменшіть початкову дозу до половини зазвичай рекомендованої початкової дози, якщо: наразі не приймає іАПФ або БРА приймає низьку дозу іАПФ або БРА Хронічне алкогольне ураження печінки (помірної тяжкості за класифікацією Чайльда-П'ю) Стеноз ниркової артерії Гіпотензія
Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)	Вагітність / лактація Уникати одночасного застосування з іАПФ, аліскіреном або ІРАН Відома гіперчутливість Стеноз ниркової артерії	Будь-який ангіоневротичний набряк в анамнезі Гіперкаліємія Гіпотензія Гостре ураження нирок

Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.  
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023..

Продовження на наст. стор.

Таблиця 2. Початкові та цільові дози препаратів для лікування пацієнтів із СНзФВ згідно з GDMT

Клас препаратів	Початкова доза	Цільова доза
Інгібітори натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу		
Дапагліфлозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Емплагліфлозин	10 мг щодня	10 мг щодня
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів		
Спіронолактон	25 мг щодня	50 мг щодня
Інгібітори рецепторів ангіотензину та неперилізіну		
Сакубітріл / валсартан	24 мг / 26 мг двічі на добу	97 мг / 103 мг двічі на добу
Блокатор рецепторів ангіотензину II		
Кандесартан	Від 4 мг до 8 мг на добу	32 мг на добу

Примітки: GDMT – адекватне медикаментозне лікування згідно з настановами з клінічної практики.  
Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

Початок на попередній стор.

використання спіронолактону значно різнилося залежно від регіону (de Denus et al., 2017). Показово, що в межах дослідження TOPCAT переваги спіронолактону були очевиднішими у пацієнтів, що входили до нижнього тертилю за рівнем натрійуретичних пептиду (вміст NT-proBNP <682 пг/мл), мали ФВ ЛШ <60%, а також у жінок, серед яких зниження частоти подій було подібним незалежно від показника ФВ ЛШ (Anand et al., 2017; Solomon et al., 2016; Merrill et al., 2019).

Терапія АМР не сприяє поліпшенню якості життя або переносимості фізичних навантажень в осіб із СНзФВ (Edelmann et al., 2013). Проте більшість із них отримали користь приймання АМР, які забезпечили збалансований діурез із послідовною блокадою нефронів, контроль гіпертензії та зменшення кількості госпіталізації з приводу СН.

**Інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлізину**

Сакубітрин інгібує неприлізин – фермент, який інактивує кілька важливих вазоактивних пептидів, залучених до патогенезу та прогресування СН, зокрема натрійуретичні пептиди, брадикінін і субстанцію Р. Необхідне комбінування з валсартаном, оскільки інгібування неприлізину підвищує рівень ангіотензину. Останній може компенсувати судинорозширювальний ефект сакубітрину, якщо його також не пригнічувати. Комбінація сакубітрин / валсартан забезпечує помірну додаткову користь порівняно з валсартаном в осіб із СНзФВ. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гіперкаліємія виникають рідше при лікуванні ІРАН, проте гіпотензія та ангіоневротичний набряк розвиваються частіше (хоч їхня частота є незначною) (Solomon et al., 2019).

Роль ІРАН у лікуванні осіб із СНзФВ вивчали в дослідженні PARAGON-HF (проспективне порівняння загальних результатів застосування ІРАН і БРА), у якому взяли участь 4822 учасники із ФВ ЛШ ≥45%, підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів та ознаками структурного захворювання серця (Logeart et al., 2002). Їх рандомізували для лікування комбінацією сакубітрин / валсартан (цільова доза 97 / 103 мг двічі на добу) або валсартаном (цільова доза 160 мг двічі на добу). Первинна комбінована кінцева точка (загальна кількість госпіталізації з приводу СН і смертей від СС захворювань) була значно нижчою при застосуванні сакубітрину / валсартану, але різниця з групою останнього не мала статистично значущих показників (BP 0,87; 95% ДІ 0,75-1,01). Результати нещодавнього дослідження за участю госпіталізованих пацієнтів продемонстрували значно більше зниження ризику при лікуванні ІРАН порівняно з валсартаном (Vaduganathan et al., 2020). Також було виконано аналіз у попередньо визначених підгрупах (за значенням ФВ та статтю) через гетерогенність показників на вихідному рівні в представників цих груп. Потенційну користь фіксували у пацієнтів із ФВ ЛШ у межах 45-57% (BP 0,78; 95% ДІ 0,64-0,95). Жінки мали більший ефект (BP 0,73; 95% ДІ 0,59-0,90) порівняно з чоловіками (BP 1,03; 95% ДІ 0,84-1,25) (McMurray et al., 2020). На підставі цих даних FDA схвалило застосування комбінації сакубітрину / валсартану, розширивши показання до лікування СН у лютому 2021 року з формулюванням «щоб зменшити ризик СС смерті та госпіталізації з приводу СН у дорослих пацієнтів із хронічною СН». Також зазначено, що «переваги чітко простежуються у пацієнтів із ФВ ЛШ нижче норми» (Novartis. Entresto [package insert], 2022).

**Блокатори рецепторів ангіотензину II**

Хоча ІРАН, імовірно, є ефективнішим, ніж БРА, останні можна використовувати, коли ІРАН протипоказані (за наявності в анамнезі ангіоневротичного набряку) або недоступні через високу вартість. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) не вважаються прийнятною альтернативою, оскільки дані дослідження PEP-CHF (застосування периндоприлу в осіб похилого віку з хронічною СН) за участю 850 осіб віком

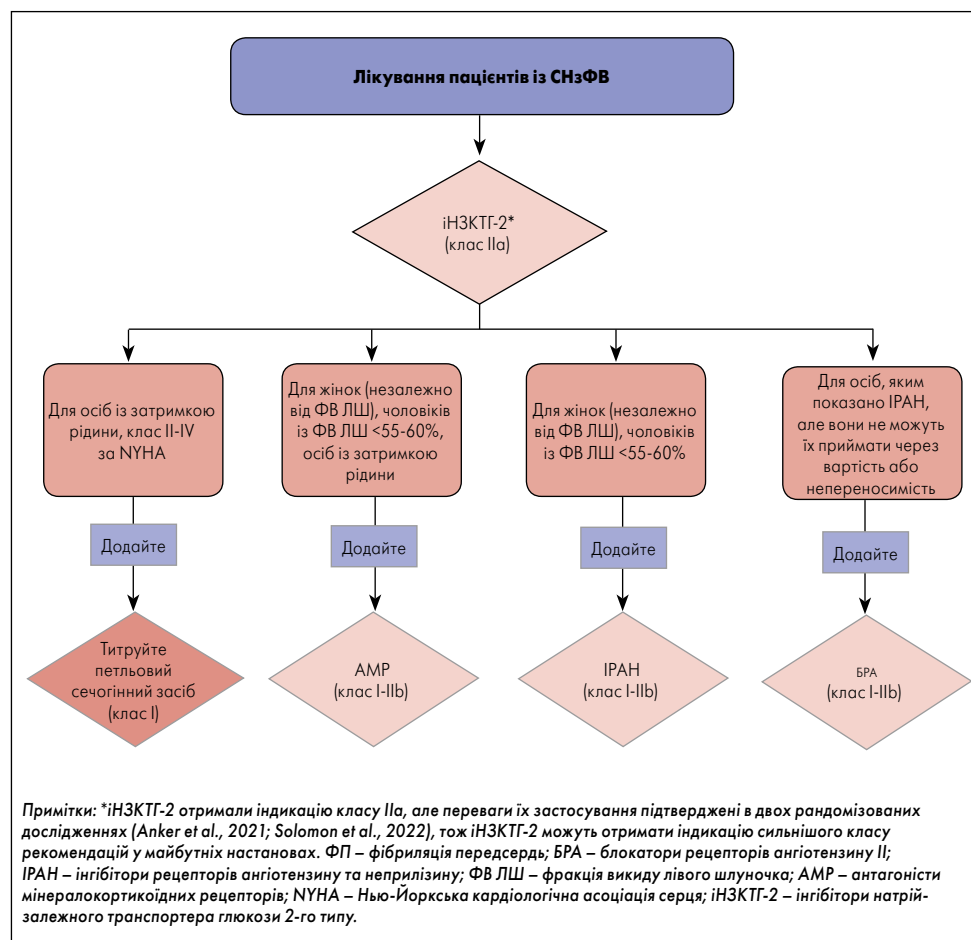


Рис. 9. Алгоритм лікування пацієнтів із СНзФВ згідно з GDMT

Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023.

≥70 років і ФВ ЛШ >40% не продемонстрували користі застосування периндоприлу (Cleland et al., 2006).

У межах дослідження CHARM-Preserved (оцінка ефективності кандесартану щодо зниження смертності та захворюваності в пацієнтів із СН) було рандомізовано 3023 учасників із ФВ ЛШ ≥40% для приймання кандесартану (цільова доза 32 мг/добу) або плацебо (Yusuf et al., 2003).

Хоча зміна основного комбінованого критерію ефективності (частота госпіталізації з приводу СН і СС смертей) була на межі значущої (скориговане BP 0,86; 95% ДІ 0,74-1,00), спостерігалось помірне зниження компонента частоти госпіталізації

з приводу СН (скориговане BP 0,84; 95% ДІ 0,70-1,00).

У дослідженні I-PRESERVE (ірбесартан при СН зі збереженою систолічною функцією) взяли участь 4128 учасників віком ≥60 років із ФВ ЛШ ≥45%, яких рандомізували для отримання ірбесартану (цільова доза 300 мг/добу) або плацебо (Massie et al., 2008). Лікування ірбесартаном не зменшувало первинного комплексного результату (частота смертей із будь-якої причини або госпіталізації з приводу будь-яких СС3) (BP 0,95; 95% ДІ 0,86-1,05); не спостерігалось користі щодо окремих компонентів первинного або вторинних результатів. Причина різниці щодо отриманих

результатів між цими двома дослідженнями незрозуміла, але припинення приймання досліджуваного препарату в межах I-PRESERVE становило 34%, а високий рівень фонового використання іАПФ (40%) міг зменшити будь-яку потенційну додаткову користь додавання ірбесартану.

**Відмінності щодо відповіді на GDMT представників різних статей із СНзФВ**

Зокрема, між відповіддю жінок і чоловіків із СНзФВ на терапію є важливі відмінності. Так, хоча застосування іНЗКТГ-2 є очікуваним компонентом лікування представників обох статей (за винятком осіб із протипоказаннями), призначення комбінації сакубітрин / валсартан, а також спіронолактону слід розглядати для жінок із СНзФВ з усім спектром ФВ ЛШ (McMurray et al., 2020; Merrill et al., 2019). Причина, через яку жінки із СНзФВ можуть більш сприятливо реагувати на ці варіанти терапії за відносно вищої ФВ, може полягати в тому, що вони, як правило, мають менший розмір камери ЛШ і тому значення ФВ ЛШ у них вищі порівняно із чоловіками (Addetia et al., 2022).

Тобто ФВ ЛШ 50-55% у жінок може бути аномально низькою порівняно із чоловіками і свідчити про потенційну диференціальну відповідь на терапію з ефектом щодо нейрогормональної системи.

**Підхід до початку GDMT та титрування препаратів**

За винятком осіб із протипоказаннями, усі пацієнти з діагнозом СНзФВ мають отримувати лікування іНЗКТГ-2 для зменшення СС смертності / частоти госпіталізації через СС3 та поліпшення стану здоров'я. Початок терапії іНЗКТГ-2 можна розглянути як для амбулаторних пацієнтів із СНзФВ, так і для тих, хто має гостру декомпенсовану СН. В осіб зі значенням ФВ ЛШ від <55 до 60% можна розглянути використання АМР, ІРАН або БРА (якщо застосування ІРАН є неприйнятним на підставі надійності доказів і сучасних даних щодо переваг ІРАН над БРА, як описано раніше) (рис. 9).

ІРАН та АМР слід титрувати до максимально переносимих доз залежно від симптомів, артеріального тиску (АТ), вмісту калію та креатиніну, як це було підтверджено в дослідженні STRONG HF (у межах якого вивчали безпеку, переносимість та ефективність висхідного титрування препаратів для лікування гострої СН згідно з GDMT) (Mebazaa et al., 2022).

Осіб, госпіталізованих із СН незалежно від ФВ ЛШ, рандомізували для отримання звичайного або високоінтенсивного лікування, яке передбачало, що пацієнти перед випискою з лікарні починали отримувати препарати згідно з GDMT у дозах, що становили половини цільових, для титрування до цільових доз упродовж подальших двох тижнів та мали часті контрольні візити протягом двох місяців після виписки. Учасники групи високоінтенсивного лікування з більшою ймовірністю досягали: цільових доз препаратів (згідно з GDMT), більш значущого поліпшення стану здоров'я та зниження концентрації натрійуретичного пептиду, значного покращення кінцевого комбінованого результату (частота повторної госпіталізації або смерті від СН через 180 днів) – 15% у групі застосування терапії високої інтенсивності проти 23% у групі звичайного лікування. Результати дослідження STRONG-HF є ключовим доказом важливості початку лікування згідно із GDMT та титрування доз препаратів в осіб із СН.

**Немедикаментозне лікування**

Немедикаментозне лікування СНзФВ охоплює стратегії, спрямовані на корекцію патофізіологічних змін і лікування супутніх захворювань. Це застосування фізичних вправ, нормалізація маси тіла, а також моніторинг тиску в легеневій артерії за допомогою відповідного датчика для призначення фармакотерапії та титрування доз препаратів (табл. 4).

Таблиця 4. Нефармакологічні втручання при СНзФВ

Дослідження	Розмір вибірки (лише пацієнти із СНзФВ)	Втручання	Результат
<b>Нормалізація маси тіла та/або виконання фізичних вправ</b>			
Edelmann et al. (2011)	64	Три місяці тренувань на витривалість / опір	Пікове значення Vo <sub>2</sub> збільшилося на 3,3 мл/кг/хв Поліпшення якості життя Поліпшення E/e' та індексу об'єму лівого передсердя
Mueller et al. (2021)	176	12 тижнів високоінтенсивних інтервальних тренувань і безперервних тренувань помірної інтенсивності	Поліпшення пікового значення Vo <sub>2</sub> через 3 місяці
Kitzman et al. (2013)	63	16 тижнів тренувань	Пікове значення Vo <sub>2</sub> збільшилося на 2 мл/кг/хв Поліпшення якості життя
Kitzman et al. (2016)	100	20 тижнів обмеження калорійності, аеробних вправ або їх поєднання	Збільшення пікового значення Vo <sub>2</sub> завдяки: Фізичним вправам: на 1,2 мл/кг/хв Дієті: на 1,3 мл/кг/хв Поєднанню вправ і дієти: на 2,5 мл/кг/хв
Brubaker et al. (2023)	88	20 тижнів (обмеження калорійності та аеробні вправи) ± силові тренування	Додавання силових тренувань до обмеження калорій і аеробних вправ: Збільшення сили нижніх кінцівок і якості м'язів Пікове значення Vo <sub>2</sub> та якість життя не поліпшилися
Mikhalkova et al. (2018)	12 (усі жінки)	Обхідний шлунковий анастомоз	Поліпшення оцінки за Мінесотським опитувальником щодо якості життя у хворих на хронічну СН Поліпшення релаксації під час діастолі за даними ЕхоКГ
<b>Апаратна терапія</b>			
Adamson et al. (2011, 2014)	119	Імплантований монітор тиску в легеневій артерії	На 50% зменшилася частота госпіталізації з приводу СН із середнім періодом спостереження 17,6 міс.
Lindenfeld et al. (2021)	795	Імплантований монітор тиску в легеневій артерії	Не було зниження смертності від усіх причин, частоти госпіталізації та невідкладних візитів із приводу СН
Примітки: E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, виміряна при імпульсно-хвильовій доплерографії; e' – усереднена максимальна швидкість раннього діастолічного зміщення септальної та латеральної частини кільця мітрального клапана; VO <sub>2</sub> – обсяг споживання кисню. Адаптовано за М.М. Kittleson et al., 2023..			

## Фізичні вправи та обмеження калорій

Теоретично фізична активність та обмеження калорійності їжі зменшують ознаки СН, ризик госпіталізації та смертність осіб із СНзФВ. Непереносимість фізичних навантажень є ключовим симптомом СНзФВ, тому поліпшення функціональної здатності є важливою метою. Для розв'язання цієї проблеми згідно з поточними настановами з клінічної практики рекомендовано оптимальний контроль волемічного статусу та лікування відповідних супутніх захворювань (Heidenreich et al., 2022).

Недостатність фізичної активності та ожиріння тісно пов'язані з гіршим станом здоров'я та прогнозом при СНзФВ (Pandey et al., 2017; Aune et al., 2016; Kenchaiah et al., 2002; Brinker et al., 2014).

Для підтвердження цього в дослідженнях перевіряли припущення про сприятливий вплив втрати ваги (завдяки як обмеженню калорійності їжі, так і бариатричній хірургії) на частоту СН та переносимість фізичних навантажень (Persson et al., 2017; Rider et al., 2009).

Важливо дотримуватися рекомендацій настанови ACC / AHA (2019) щодо первинної профілактики ССЗ, яка передбачає комплексну модифікацію способу життя за структурованою програмою, як-от регулярний самоконтроль споживання їжі, фізичної активності та маси тіла. Збільшення тривалості фізичної активності, переважно аеробних навантажень (наприклад, швидкої ходьби), до  $\geq 150$  хв/тиждень (що дорівнює  $\geq 30$  хв/добу впродовж тижня), рекомендоване для початкової втрати ваги (Agnett et al., 2019).

У рандомізованому дослідженні за участю 100 осіб похилого віку з ожирінням і СНзФВ піковий об'єм споживання кисню був збільшений на 1,2 мл/кг/хв у осіб, рандомізованих для здійснення аеробних вправ тричі на тиждень та/або обмеження споживаних калорій (на 400 Ккал на добу) (Kitzman et al., 2016). Додавання силових тренувань до аеробних вправ і обмеження калорій сприяло поліпшенню сили м'язів нижніх кінцівок, що є важливою перевагою для осіб літнього віку із СНзФВ (Brubaker et al., 2023).

Ці дані свідчать, що фізичні вправи можуть бути корисними для пацієнтів із СНзФВ

і ожирінням, зокрема для поліпшення функціонального стану (Pandey et al., 2015).

Хоча покращення фізичної здатності підвищує якість життя та має позитивний вплив на супутні захворювання пацієнтів із СНзФВ, для підтвердження цього необхідні результати масштабних рандомізованих досліджень.

Власне, участь у програмах серцевої реабілітації або структурованої лікувальної фізкультури може сприяти поліпшенню якості життя та функціональної спроможності осіб із СНзФВ, особливо тих, хто раніше був госпіталізований (Kitzman et al., 2021; Kamiya et al., 2020).

## Моніторинг тиску в легеневій артерії

Оскільки регулювання волемії є ключовою терапевтичною стратегією при СНзФВ, були розроблені пристрої для моніторингу тиску наповнення та контролю за призначенням діуретиків (Fonagow et al., 2008). Ефективність одного з імплантованих датчиків тиску легеневої артерії – CardioMEMS (Abbott, Abbott Mark, Іллінойс, США) – оцінювали в дослідженні CHAMPION (контроль тиску за допомогою датчика CardioMEMS для покращення результатів у пацієнтів із СН III класу за класифікацією NYHA). У межах дослідження моніторинг за допомогою пристрою CardioMEMS допоміг значуще знизити частоту госпіталізації пацієнтів із СН, зокрема й у попередньо визначеній підгрупі учасників із ФВ ЛШ  $\geq 40\%$  (Abraham et al., 2011; Adamson et al., 2014).

Дистанційний моніторинг параметрів гемодинаміки також корелював зі зменшенням частоти госпіталізації з приводу СН у післяреєстраційному дослідженні (Shavelle et al., 2020).

Власне, одним з обмежень дослідження CHAMPION-HF був дизайн без засліплення, із диференційованим контактом дослідників з особами в групі лікування. Це викликало занепокоєння щодо можливості упередженості та впливу на результати. Подальше дослідження GUIDE-HF (лікування СН із контролем гемодинамічних параметрів) було сліпим і охоплювало осіб із симптоматичною СН та попередньо госпіталізацією або підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів; 31% мали ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  (Lindenfeld et al., 2021). На відміну від CHAMPION-HF,

у його межах не вдалося досягти зниження сукупного кінцевого результату (смертність і загальна кількість подій СН) порівняно з групою контролю. Проте на результатах позначилася пандемія COVID-19: до неї фіксували зниження майже на 20% частоти випадків госпіталізації або невідкладних візитів у групі втручання. Ця різниця нівелювалася під час пандемії COVID-19 (Zile et al., 2014).

У настанові АНА / ACC / HFSA (2022) щодо лікування СН рекомендації щодо віддаленого моніторингу тиску в легеневій артерії надано клас 2b (Heidenreich et al., 2014). Такий рівень схвалення отримано через різницю в результатах двох зазначених вище досліджень і методологічні проблеми дослідження CHAMPION-HF.

Моніторинг гемодинаміки за допомогою імплантованих датчиків, зокрема завдяки зменшенню частоти госпіталізації з приводу СН (основна мета терапії СНзФВ), може бути корисним для підгрупи осіб із СНзФВ, які:

1) були госпіталізовані з приводу СН принаймні двічі, а їхні симптоми відповідали III функціональному класу за NYHA, попри на оптимальне GDMT;

2) мають значну лабільність волемічного статусу, незважаючи на ретельний амбулаторний моніторинг;

3) страждають на кардіоренальний синдром;

4) мають такі коморбідності, як ожиріння або хронічне захворювання легень, за яких важко диференціювати СН від інших причин задишки.

Встановлення апарату CardioMEMS мають виконувати в медичному центрі з можливістю регулярного моніторингу даних дистанційно.

Інші апаратні втручання для пацієнтів із СНзФВ, як-от аналіз об'єму крові, застосування пристроїв для шунтування крові між передсерддями, абляція спланхнічного нерва або модуляція серцевої скоротливості, перебувають на стадії оцінювання; дані щодо їх користі є неоднозначними (Feldman et al., 2018; Shah et al., 2018, 2022). Їх застосування слід розглядати лише в контексті клінічних досліджень.

## Лікування супутніх захворювань

Взаємозв'язок супутніх захворювань, які позначаються на генезі СНзФВ і результатах пацієнтів, є складним. АГ, ЦД і ожиріння можуть призвести до ІХС, ФП, ОАС та ХХН. Своєю чергою, ХХН і ОАС можуть погіршити перебіг АГ. Усі ці чинники мають вплив на патогенез і результати пацієнтів із СНзФВ (рис. 10). Інформацію щодо належних підходів до лікування супутніх захворювань, пов'язаних із СНзФВ, екстрапольовано з відповідних настанов, наведено на рисунку 11 і в таблиці 5.

## Артеріальна гіпертензія

Роль контролю АТ для профілактики СН, а також для зниження ризику інших СС подій і смертності в осіб без СН добре встановлена (Beckett et al., 2008; Kostis et al., 1997; Piller et al., 2011; Williamson et al., 2016; Xie et al., 2016; Thomopoulos et al., 2016). АГ є найважливішою виявленою причиною СНзФВ із поширеністю 60–89% у популяції осіб із СНзФВ (Owan et al., 2006; Whelton et al., 2018; Lee et al., 2009). Крім того, серцеві структурні та функціональні аномалії, пов'язані з АГ, як-от гіпертрофія ЛШ і діастолічна дисфункція, формують підґрунтя для СНзФВ, яка найчастіше виникає у літніх осіб, особливо у жінок. Хоча зниження АТ не було пов'язане з поліпшенням показників у дослідженнях за участю осіб із СНзФВ, неконтрольований АТ може спровокувати гостру декомпенсацію СН, а особи із СНзФВ можуть мати надмірну гіпертензивну реакцію на фізичні вправи (Selvaraj et al., 2018; Selvaraj et al., 2020; Selvaraj et al., 2023; Kato et al., 2008; St Gyalai-Korpos et al., 2008).

Настанови ACC / AHA (2017) з лікування АГ містять рекомендацію класу 1, згідно з якими, дорослим із СНзФВ слід титрувати антигіпертензивні препарати для досягнення контролю систолічного АТ (САТ), що сприятиме значущому зниженню частоти СС кінцевих точок в осіб із високим ризиком ССЗ (Whelton et al.,

2018; Williamson et al., 2018; Law et al., 2009; Group et al., 2015).

У межах дослідження SPRINT за участю пацієнтів з АГ без СН інтенсивніше втручання для досягнення цільового значення АТ (<120 мм рт. ст.) сприяло значущому (на 38%) зниженню частоти розвитку СН (Group et al., 2015; ElSayed et al., 2022).

Більшості осіб з АГ для контролю АТ знадобиться принаймні два антигіпертензивні препарати, а деяким пацієнтам із рефрактерною гіпертензією, попри застосування чотирьох засобів, зокрема діуретика, може бути показане з'ясування вторинних причин АГ. Вибір антигіпертензивної терапії може ґрунтуватися на переносимості, вартості, наявності супутніх захворювань і рекомендаціях відповідних товариств.

Загалом слід уникати  $\beta$ -адреноблокаторів (зважаючи на негативні хронотропні ефекти, які можуть знизити їх переносимість пацієнтами із СНзФВ), є багато доступних генеричних комбінованих антигіпертензивних препаратів, які можуть поліпшити прихильність до лікування в осіб із СНзФВ за ризику поліпрагмазії та пов'язаного з нею погіршення результатів (Minamisawa et al., 2021).

Для осіб із СНзФВ та АГ серед бажаних засобів є діуретики, оскільки вони часто потрібні для контролю волемії. Додаткові препарати можливо призначити завдяки помірній користі щодо СС результатів, отриманих у клінічних дослідженнях для осіб із СНзФВ; це зокрема ІРАН, БРА та АМР (Cleland et al., 2006; Pitt et al., 2014; Pfeffer et al., 2015; Solomon et al., 2019; Yusuf et al., 2003).

## Ожиріння

Одним із найсильніших чинників ризику виникнення СНзФВ є ожиріння, оскільки до 80% осіб із СНзФВ мають надлишкову вагу або страждають через надмірну масу тіла (Khalid et al., 2017; Mandviwala et al., 2020; Kitman and Shah, 2016).

Між ожирінням і СНзФВ є численні фізіологічні зв'язки, власне, як через супутні захворювання (ЦД, ХХН, АГ), так і незалежні чинники, пов'язані із самим ожирінням. Збільшення жирової маси призводить до АГ, інсулінорезистентності, дисліпидемії, ОАС та запалення, а також до ослаблення м'язів (здіяних у систолі та діастолі, м'язів стінок артерій та скелетних) і зменшення переносимості фізичних навантажень (Kitzman and Shah, 2016).

Порівняно з особами з вагою, що відповідає віковим нормам, пацієнти з ожирінням і СНзФВ мають збільшений об'єм плазми, концентричне ремоделювання ЛШ, дилатацію та дисфункцію правого шлуночка. У них більшими є товщина епікардіального жиру та загальний епікардіальний об'єм серця, що призводить до гемодинамічних параметрів, які відповідають більшому обмеженню об'єму серця перикардом і підвищеній шлуночкової взаємозалежності (Obokata et al., 2017).

В осіб з ожирінням і СНзФВ величина підвищення тиску заклинювання легневих капілярів безпосередньо пов'язана з кількістю надмірної маси тіла (Obokata et al., 2017). Під час фізичного навантаження особи з надлишковою жировою масою і СНзФВ демонструють нижчу працездатність, вищий тиск наповнення лівого і правого шлуночків, а також нижчий вазодилататорний резерв легеневої артерії.

Зокрема, підвищення тяжкості ожиріння пов'язане зі збільшенням ризиком госпіталізації з приводу СН, проте парадокс ожиріння, пов'язаний із поліпшенням виживаності у пацієнтів із підвищеним ІМТ, певною мірою спостерігався як при СНзФВ, так і при СНнижФВ (Mandviwala and Deswal, 2016; Haass et al., 2011; Mandviwala et al., 2016; Kenchaiah et al., 2007).

При СНзФВ є U-подібний зв'язок між ІМТ і смертністю від усіх причин, із найнижчою частотою подій при ІМТ від 32 до 34 кг/м<sup>2</sup>. Хоча цей парадокс часто приписують мимовільній втраті ваги в осіб із пізніми стадіями СН або супутнім раком, імовірно, що серед причин є інші чинники, зокрема систематична помилка різниці (lead-time bias) щодо визначення тривалості латентного періоду (Khalid et al., 2014).

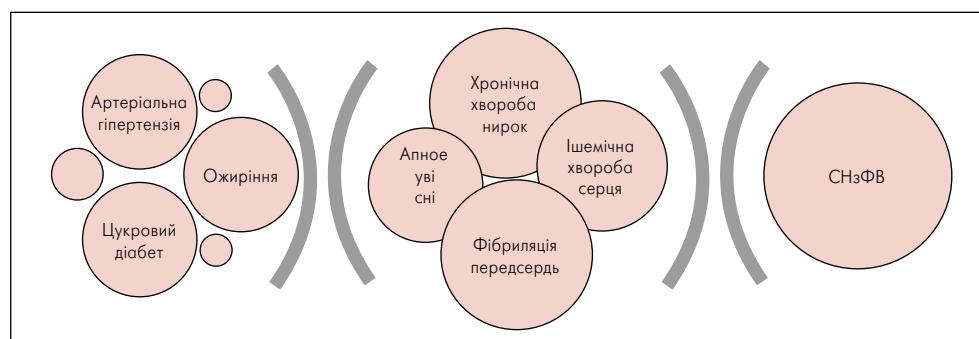


Рис. 10. Взаємодія супутніх захворювань у пацієнтів із СНзФВ

Адаптовано за M.M. Kittleson et al., 2023.

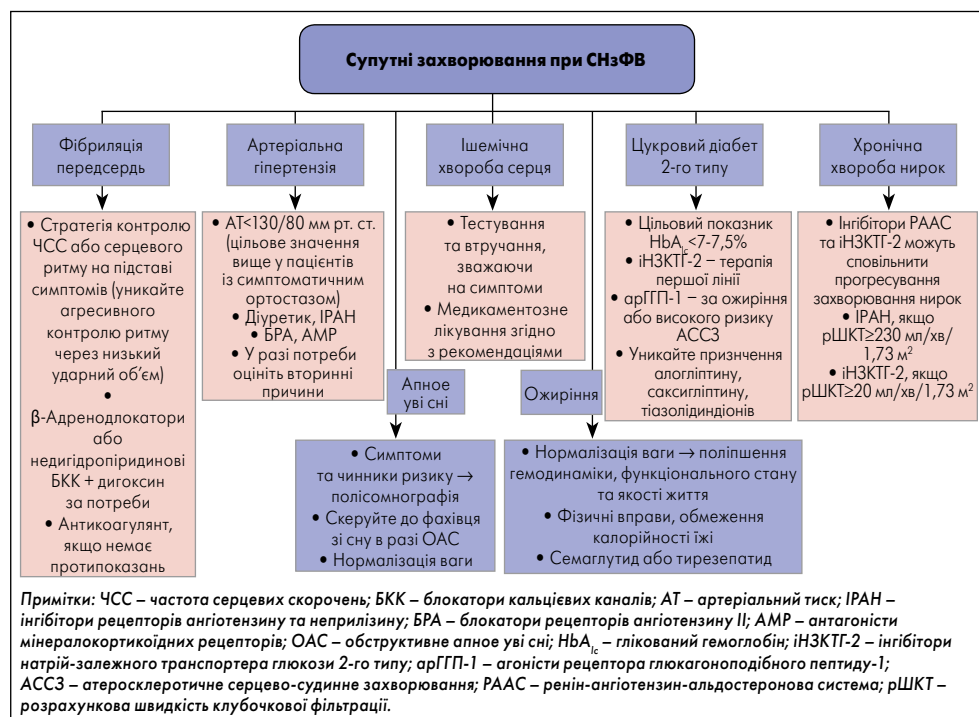


Рис. 11. Лікування коморбідних захворювань, асоційованих із СНзФВ

Адаптовано за M.M. Kittleson et al., 2023.

## Початок на стор. 5

В осіб з ожирінням симптоми СН можуть виникати раніше за розвитку патологічного процесу. У пацієнтів із СНЗФВ, асоційованою з ожирінням, СН розвивається в молодшому віці, коли вони ще не такі слабкі, і можуть мати, здавалося б, кращі результати, ніж літні та ослаблені особи з подібною тяжкістю СН (Verbrugge and Borlaug, 2022). Зрештою, «користь» ожиріння для виживання послаблюється (або її зовсім немає) в осіб із кращою кардіореспіраторною витривалістю або коли замість ІМТ використовується показник окружності талії чи стегон (Lavie et al., 2014; Tsujimoto T, Kajio, 2017).

Автори консенсусу наголошують, що нормалізація ваги є корисною для осіб із ожирінням (Borlaug et al., 2023). У пацієнтів із надмірною масою тіла без явної СН значна втрата ваги була пов'язана зі значущим зниженням ЧСС, середнього АТ, споживання кисню в стані спокою, тиску заклинювання

легеневих капілярів і середнього тиску в легеневій артерії, а в підгрупі з модифікацією фізичного навантаження спостерігалось зниження тиску в легеневій артерії під час фізичного навантаження (Reddy et al., 2019).

Останнім часом простежується зацікавленість фармакологічними засобами, що допомагають нормалізації ваги. За даними дослідження STEP-1 (ефективність лікування семаглутидом в осіб з ожирінням), додавання терапії агоністом рецептора глюкокопозидного пептиду 1 (арГПП-1) семаглутиду до модифікації способу життя сприяло стійкій втраті ваги (понад 15 кг) упродовж 68 тиж. (Wilding et al., 2021).

У дослідженні SURMOUNT-1 (ефективність і безпека тирзепатиду раз на тиждень в учасників без ЦД 2-го типу з ожирінням / надмірною вагою та супутніми захворюваннями, пов'язаними з надмірною вагою) продемонстровано дію нового арГПП-1 — глюкокозалежного інсулінотропного поліпептиду тирзепатиду, який сприяв зниженню

маси тіла (до 20%), яке зберігалось протягом 72 тижнів (Jastreboff et al., 2022).

Проте є застереження щодо цих обнадійливих висновків. Дію семаглутиду й тирзепатиду ще не було ретельно вивчено в осіб із СН. Це важливо, оскільки арГПП-1 можуть призводити до втрати не лише жирової маси, але й м'язової тканини. Оскільки саркопенія в осіб із СН викликає занепокоєння, необхідна додаткова інформація щодо наслідків зменшення м'язової маси. Результати рандомізованих контрольованих досліджень SUMMIT (NCT04847557) і STEP-СНЗФВ (NCT04788511), які нині тривають, можуть підтвердити / спростувати потенційну користь і безпеку фармакологічної корекції ваги при СНЗФВ.

Якщо можливо, для зменшення ознак асоційованих із ожирінням коморбідних захворювань пацієнтів із СНЗФВ та ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> корисно скерувати до багатопрофільної групи фахівців з ожиріння, зокрема хірургів і дієтологів (Eisenberg et al., 2022).

## Цукровий діабет

ЦД і СН часто співіснують, і кожна хвороба незалежно підвищує ризик розвитку іншої (Dunlay et al., 2019). Поширеність ЦД в осіб із СНЗФВ коливається від 28 до понад 40% (Aguilar et al., 2010; MacDonald et al., 2008; McHugh et al., 2019). Пацієнти з СНЗФВ і ЦД зазвичай молодші за тих, хто не має ЦД, із вищим ІМТ, більшим об'ємним перевантаженням, гіршою функціональною здатністю та якістю життя, а також частіше страждають на АГ, судинні захворювання і ХХН (McHugh et al., 2019).

Окрім того, ЦД пов'язаний із підвищенням відносного ризику смерті від СС3 та госпіталізації з приводу СН (на 70-100%), а також смерті від усіх причин (на 48-84%) (Dunlay et al., 2019; McHugh et al., 2019).

ХХН і ЦД зазвичай розвиваються одночасно у пацієнтів із СНЗФВ, причому наявність обох ще більше підвищує ризик несприятливих СС наслідків (Lawson et al., 2021).

Принципи лікування ЦД в осіб із СНЗФВ базуються на стандартах медичної допомоги Американської діабетичної асоціації (ADA, 2023) (ElSayed et al., 2022; Pop-Busui et al., 2022). Крім зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень і помірного зниження ризику нефатального ІМ, не продемонстровано додаткових переваг для СС системи внаслідок інтенсивного контролю рівня глюкози порівняно зі стандартним в осіб із встановленим ЦД 2-го типу (Castagno et al., 2011; Turnbull et al., 2009).

Згідно з рекомендаціями ADA (2023) та положенням АНА / HFSA (2019) щодо ЦД при СН, цілі контролю ЦД 2-го типу зазвичай визначаються з урахуванням тягаря супутньої патології, поліпрагмазії, когнітивних порушень, епізодів гіпоглікемії та загального прогнозу. Цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), рекомендований для осіб із меншим тягарем супутньої патології або меншою тяжкістю СН, становить від <7 до 7,5%; вищі цільові показники HbA<sub>1c</sub> (від <8 до 8,5%) прийнятні для осіб старшого віку з більшим тягарем супутньої патології, поліпрагмазією, ризиком гіпоглікемії або прогресуючою СН (Dunlay et al., 2019; ElSayed et al., 2023).

Зокрема, підтверджено користь терапії іНЗКТГ-2 для поліпшення результатів у пацієнтів із СНЗФВ (як-от частоти госпіталізації з приводу СН та СС смертності) на додаток до покращення функціонального статусу та якості життя незалежно від наявності ЦД 2-го типу (Vaduganathan et al., 2022; Solomon et al., 2022; Anker et al., 2021; Packer et al., 2021; Filippatos et al., 2022). Це свідчить на користь застосування даних препаратів як терапії першої лінії для осіб із СНЗФВ і ЦД 2-го типу і додатковою / альтернативною терапії для тих, хто вже приймає інші препарати (Pop-Busui et al., 2022; ElSayed et al., 2022). Використання інших пероральних гіпоглікемічних засобів не має бути першою лінією для початку приймання іНЗКТГ-2. Зважаючи на сприятливі ефекти іНЗКТГ-2 при СНЗФВ, клініцисти мають розглянути питання про припинення приймання або

зміну доз інших гіпоглікемічних засобів, щоб скоригувати схему лікування після їх призначення.

Незалежно від переваг іНЗКТГ-2, метформін рекомендований як терапія першої лінії для контролю глікемії в осіб із ЦД 2-го типу та СН, зокрема СНЗФВ, із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ)  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Підставою для цього є досвід його тривалого застосування, безпека, низька вартість і сприятливий профіль побічних ефектів. Дані спостережень (не клінічних досліджень) свідчать про зниження на 20% відносного ризику смерті в осіб із СН, зокрема СНЗФВ, на тлі приймання метформіну (Eurich et al., 2013; Halabi et al., 2020).

Результати дослідження терапії арГПП-1 продемонстрували переваги щодо ризику атеросклеротичних СС захворювань із меншим ефектом щодо госпіталізації з приводу СН (Kristensen et al., 2019; Sattar et al., 2021). Оскільки, застосовуючи арГПП-1 семаглутиду (Wilding et al., 2021) та тирзепатиду, який є подвійним агоністом основних інкретинів (арГПП-1 та антагоністом глюкокозалежного інсулінотропного поліпептиду), спостерігається значна втрата ваги, ці препарати є потенційно привабливими варіантами терапії для осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням (Jastreboff et al., 2022). Їх призначення слід розглядати для пацієнтів із СНЗФВ, супутнім ЦД 2-го типу та атеросклеротичними СС захворюваннями (або з високим ризиком їх розвитку) (Das et al., 2020).

## Препарати, яких слід уникати пацієнтам із ЦД та СНЗФВ

Порівняно з плацебо застосування інгібітора дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) саксагліптин асоціювалося з підвищенням ризику госпіталізації з приводу СН (3,5 проти 2,8%; ВР 1,27; 95% ДІ 1,07-1,51), хоча вплив на первинний комбінований результат (смерть від СС захворювань, ІМ або ішемічного інсульту) був нейтральним порівняно з плацебо в популяції пацієнтів зі встановленими СС захворюваннями або чинниками їх ризику (Scirica et al., 2014).

Підвищення частоти випадків СН також фіксували в разі приймання алогліптину, але не інших іДПП-4. FDA (2022) визначило СН протипоказанням до використання саксагліптину та алогліптину. Застосування тіазолідиндіонів (ТЗД) асоціюється з підвищенням частоти затримки рідини, збільшення маси тіла та розвитку СН, імовірно, спричинених реабсорбцією натрію в нирках, але не прямими кардіотоксичними ефектами (Dargie et al., 2007; Lipscombe et al., 2007; Lago et al., 2007; Home et al., 2009). Цей ризик підвищується, коли ТЗД поєднують з інсулінотерапією, тож слід уникати такої комбінації (Nesto et al., 2003). Загалом ТЗД протипоказано особам із СНЗФВ (Heidenreich et al., 2022).

## Фібриляція передсердь

ФП і СН часто можуть співіснувати і це, своєю чергою, призводить до їх розвитку через спільні чинники ризику та структурні аномалії серця (Melenovsky et al., 2015; Tsang et al., 2002; Rosenberg et al., 2012). Зокрема, поширеність ФП вища в осіб із СНЗФВ порівняно з пацієнтами зі СНЗнижФВ (Ariyaratnam et al., 2021; Zafrir et al., 2018; Santhanakrishnan et al., 2016).

У межах Фрамінгемського дослідження у пацієнтів із ФП частіше, ніж зі СНЗнижФВ, спостерігали випадки СНЗФВ, а у пацієнтів із СН вдвічі частіше розвивалася ФП (Santhanakrishnan et al., 2016). ФП асоціюється з легеневою гіпертензією, правобічною СН і трикуспідальною регургітацією, які можуть призводити до ще більшого зниження резерву серцевого викиду (Melenovsky et al., 2014; Mohammed et al., 2014). Часто ФП також є чинником погіршення функціонального стану та підвищення ризику госпіталізації та смерті в осіб із СН; цей вплив може бути значущим у пацієнтів із СНЗФВ порівняно з особами зі СНЗнижФВ (Zafrir et al., 2018; Mamas et al., 2009).

Отже, наявність ФП має означати можливий фенотип СНЗФВ із вищим ризиком, який потребує ретельнішого моніторингу

Таблиця 5. Деякі супутні захворювання в пацієнтів із СНЗФВ

Супутня патологія	Зв'язок із результатами у пацієнтів із СН	Докази клінічних досліджень щодо модуляції коморбідності	Пропозиції / дії
Артеріальна гіпертензія	Зворотний для смертності. Сильний для госпіталізації з приводу СН	Сильний для профілактики	Втручання відповідно до рекомендацій ACC / АНА (2018) щодо профілактики, виявлення, оцінювання та лікування високого АТ у дорослих (Whelton et al., 2018) Цільовий систолічний АТ <130 мм рт. ст., якщо немає ознак симптоматичного ортостазу, лабільного АТ або спостережуваного впливу на дисфункцію нирок
Ожиріння	Зворотний або U-подібний для смертності	Помірний	Обмеження калорій та аеробні вправи для покращення функціонального стану та якості життя Розгляньте лікування ожиріння, зокрема медикаментозну терапію або баріатричне хірургічне лікування та/або скеруйте до фахівця з ожиріння
Цукровий діабет	Сильний	Залежить від медикаментів	Лікування відповідно до «Шляху ухвалення експертних консенсусних рішень (ECCDP) із лікування СНЗФВ» ACC щодо нових методів терапії для зниження ризику СС3 у пацієнтів із ЦД 2-го типу (Das et al., 2020) та поточних стандартів ADA для надання медичної допомоги при ЦД (ElSayed et al., 2023) іНЗКТГ-2 є терапією першої лінії для пацієнтів із ЦД 2-го типу арГПП-1 є варіантом терапії для осіб із високим СС ризиком та/або ожирінням Фінеренон за діабетичного ураження нирок Метформін є безпечним і доступним додатковим засобом Уникайте тіазолідиндіонів, саксагліптину, алогліптину Ведення пацієнта разом з ендокринологом
Фібриляція / тріпотіння передсердь	Сильний	Помірний	Лікування відповідно до чинних рекомендацій АНА / ACC / HRS щодо ведення пацієнтів із ФП (January et al., 2019)
Ішемічна хвороба серця	Помірний	Слабкий	Оцініть наявність ІХС, якщо є відповідні симптоми, а пацієнт – кандидат на реваскуляризацію Втручання відповідно до поточних настанов ACC / АНА / SCAI за реваскуляризації коронарної артерії (Lawton et al., 2021) та настанов ACC / АНА / ASE / CHEST / SAEM / SCCT / SCMR щодо оцінювання та діагностування болю в грудях (Gulati et al., 2021)
Порушення дихання уві сні	Середній для госпіталізації з приводу СН	Жодного	Тестування на ОАС, якщо є серйозні підозри Скеруйте до сомнолога Призначте лікування ОАС для зменшення денної сонливості, покращення якості сну та якості життя Лікування тяжкої нічної гіпоксемії Призначте лікування ОАС особам зі стійкою до ліків АГ ( $\geq 3$ препаратів) і розгляньте можливість лікування осіб із ФП, які застосовують стратегії контролю серцевого ритму
Хронічна хвороба нирок	Сильний	Помірний	Втручання відповідно до поточної клінічної настанови KDIGO (2022) з оцінювання та лікування ХХН та клінічних практичних рекомендацій KDIGO щодо терапії ЦД за ХХН (Rossing et al., 2022) Оптимізація інгібіторів РААС у пацієнтів із протеїнурією та діабетичним ураженням нирок іНЗКТГ-2 Ведення пацієнта разом із нефрологом, особливо за помірної та тяжкої ХХН

Примітки: ACC – Американська колегія кардіологів; ADA – Американська діабетична асоціація; ФП – фібриляція передсердь; АНА – Американська кардіологічна асоціація; ASE – Американське товариство ехокардіографії; АТ – артеріальний тиск; ІХС – ішемічна хвороба серця; CHEST – Американська колегія фахівців у галузі торакальної медицини; СС – серцево-судинний; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкокопозидного пептиду 1; СН – серцева недостатність; HRS – Товариство серцевого ритму; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; SAEM – Товариство академічної ургентної медицини; SCAI – Товариство серцево-судинної ангіографії та втручання; SCCT – Товариство серцево-судинної комп'ютерної томографії; SCMR – Товариство серцево-судинного магнітного резонансу; ОАС – обструктивне апное уві сні; KDIGO – Міжнародний консорціум щодо поліпшення глобальних результатів лікування хвороб нирок; іНЗКТГ-2 – інгібітор натрій-залежного транспортера глюкози 2-го типу.  
Адаптовано за M. M. Kittleson et al., 2023.

та таких стратегій, як застосування імплантованих пристроїв для контролю гемодинамічних параметрів і/або відновлення трикуспідального клапана.

Через брак даних клінічних досліджень за участю осіб із СНзФВ рекомендації щодо комплексного лікування ФП можна екстраполувати з відповідних настанов ACC / AHA (January et al., 2019). Загалом не було зазначено значущої користі щодо СС результатів при застосуванні стратегії фармакологічного контролю серцевого ритму (це стосується й пацієнтів зі СНзФВ) або жорсткого / м'якого контролю ЧСС (для пацієнтів без СН) (Roy et al., 2008; Shelton et al., 2009; Van Gelder et al., 2002; Van Gelder et al., 2010).

Хоча може знадобитися індивідуальний підхід до симптоматичних пацієнтів зі СНзФВ та ФП. Наприклад, тим, у кого симптоми зберігаються за контролем ЧСС, або хто не в змоззі досягти адекватного контролю ЧСС, доцільно призначити пробний курс фармакологічного контролю серцевого ритму для оцінювання симптоматичної відповіді та синусового ритму (Packer et al., 2019).

Дронедарон можна застосовувати для фармакологічного контролю серцевого ритму, оскільки він сприяв зниженню частоти СС подій у пацієнтів із пароксизмальною / стійкою ФП та СН (з усім спектром ФВ) у межах ретроспективного аналізу результатів дослідження ATHENA (вивчення ефективності дронедарону для запобігання госпіталізації або смерті пацієнтів із ФП) (Vaduganathan et al., 2022).

Показово, що дані аналізу підгруп пацієнтів із СН, залучених до дослідження EAST (оцінювання ефективності раннього лікування ФП для запобігання інсульту), підтвердили переваги ранньої, переважно фармакологічної стратегії контролю серцевого ритму, порівняно з контролем ЧСС для зниження ризику СС подій (Kirchhof et al., 2020; Rillig et al., 2021).

Так, порівняно з попередніми дослідженнями, присвяченими контролю ЧСС та серцевого ритму при СНзФВ, підгрупа пацієнтів із СН у цьому дослідженні налічувала здебільшого осіб із СНзФВ (56%) і СНпом\_знижФВ (Roy et al., 2008; Rillig et al., 2021). Хоча результати дослідження SAVANA (порівняння катетерної абляції з антиритмічною медикаментозною терапією ФП) загалом були нейтральними щодо впливу на виживання, їх інтерпретація є складною через значну частоту переведень на іншу терапію та відмову багатьох учасників від призначених втручань (Piller et al., 2011). Втім, подальші результати аналізів свідчать про більшу користь для пацієнтів із СН, переважно для осіб із СНзФВ (Packer et al., 2021).

Часто  $\beta$ -адреноблокатори та недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) вважаються препаратами першої лінії для контролю ЧСС у пацієнтів із СНзФВ. На думку авторів консенсусу, слід уникати агресивного контролю серцевого ритму в таких осіб, зважаючи на низький ударний об'єм у спокої та резерв ударного об'єму під час навантаження. У межах невеликого відкритого дослідження RATE-AF (оцінювання терапії, спрямованої на контроль ЧСС за стійкої форми ФП) за участю літніх осіб із ФП і симптомами СН (здебільшого зі СНзФВ) порівнювали використання  $\beta$ -адреноблокатора бісопрололу та дигоксину (Kotecha et al., 2020).

Через 6 місяців в обох групах мали подібні результати щодо контролю ЧСС та первинної кінцевої точки (поліпшення якості життя). Проте через 12 місяців дані аналізу щодо вторинних кінцевих точок (як-от функціональна здатність і зниження вмісту NT-proBNP) засвідчили перевагу дигоксину, а частота запаморочень, млявості та гіпотензії була вищою в групі  $\beta$ -адреноблокаторів (Kotecha et al., 2020). Тобто в окремих випадках, якщо  $\beta$ -адреноблокатори або недигідропіридинові БКК не забезпечують адекватної ефективності або протипоказані особам із СНзФВ, застосування дигоксину може розглядати як додаткову стратегію лікування.

Антикоагулянтна терапія рекомендована на підставі оцінки за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

для зниження ризику тромбоемболії (Heidenreich et al., 2022; January et al., 2019).

Зважаючи на поширеність АГ в осіб зі СНзФВ, а також на те, що пацієнти старшого віку частіше страждають на СНзФВ, майже всі особи з СНзФВ матимуть показання до антикоагуляції згідно з показниками за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Отже, призначення антикоагулянтної терапії слід розглядати практично для всіх пацієнтів із ФП і СНзФВ, якщо в них немає протипоказань.

### Ішемічна хвороба серця

ІХС поширена серед осіб із СНзФВ; на захворювання епікарда страждають понад 50%, а на мікросудинну дисфункцію — до 75% (Mohammed et al., 2015; Rush et al., 2021; Shah et al., 2018). Зокрема, ІХС може призводити до розвитку симптомів СН, хоча її роль у клінічній картині часто буває важко визначити. Укладачі консенсусу зазначають, що пацієнти зі СНзФВ, госпіталізовані з приводу гострого набряку легень, можуть страждати на виразну ІХС і потребувати ревазуляризації; розвиток гострого набряку легень може бути ознакою гострого коронарного синдрому у цій популяції осіб.

Перспективних досліджень для визначення впливу ревазуляризації на симптоми або результати, зокрема для осіб із СНзФВ, бракує. Хоча результати аналізу даних спостережень свідчать, що ревазуляризація може сприяти збереженню серцевої функції та поліпшенню виживаності в пацієнтів із СНзФВ та ІХС (Hwang et al., 2014).

Для осіб із гострим коронарним синдромом і СНзФВ зі стійкими симптомами СН або для тих, хто не досяг контролю стенокардії, попри належну фармакотерапію, ревазуляризація може бути альтернативним варіантом. Загальні принципи ревазуляризації та корекції підвищеного вмісту холестерину мають ґрунтуватися на відповідних настановах ACC / AHA (Lawton et al., 2022; Grundy et al., 2019).

У дослідженні COMPASS (СС результати пацієнтів, які використовують антикоагулянтні стратегії) брали участь особи з хронічною ІХС або захворюванням периферичних артерій, які отримували: ривароксабан (2,5 мг двічі на добу) у комбінації з ацетилсалicyловою кислотою (АСК, 100 мг/добу); ривароксабан (5 мг двічі на добу); АСК (100 мг/добу) (Branch et al., 2019).

За даними аналізу СС подій у пацієнтів зі СН і без неї, в учасників із легкою / помірною СН та осіб без СН комбінація ривароксабану та АСК порівняно з монотерапією АСК сприяла подібним перевагам щодо первинного сукупного результату (СС смерть, інсульт або ІМ). Однак особи, які отримували АСК і ривароксабан, мали підвищений ризик кровотечі, тому роль комбінованої терапії для осіб з ІХС і СНзФВ наразі нез'ясована. Зазвичай для купірування стенокардії призначають нітрати тривалої дії. Однак з урахуванням результатів дослідження NEAT-HFrEF (вплив нітратів на переносимість фізичної активності при СНзФВ) рутинне застосування нітратів для лікування СНзФВ не рекомендовано (Redfield et al., 2015).

Настанова АНА / ACC / HFSA (2022) щодо лікування СН містить рекомендацію класу 3 проти рутинного використання нітратів для поліпшення фізичної здатності при СНзФВ (Heidenreich et al., 2022). Тому пацієнтам із СНзФВ та стенокардією краще призначати інші антиангінальні препарати. Дигідропіридиніві БКК будуть корисними, якщо є супутня потреба в лікуванні АГ. Ранолазин може бути призначений у разі обмежень через показники ЧСС або АГ.

### Апноє уві сні

Поширеність розладів дихання уві сні серед пацієнтів із СНзФВ становить від 55 до 80% (Gupta et al., 2020; Herrscher et al., 2011; Chan et al., 1997; Bitter et al., 2009).

Як відомо, порушення дихання уві сні чинить негативний вплив на якість життя, збільшуючи ризик розвитку депресії, проблем із професійною діяльністю, автомобільних аварій (Veasey and Rosen, 2019).

ОАС є найпоширенішою формою порушення дихання уві сні, яке спостерігається

за СНзФВ (Javaheri et al., 2017). Центральне апноє уві сні, навпаки, є більш визнаним маркером тяжкості СН, що розвивається як наслідок СН, і краще досліджене в осіб із СНзнижФВ (Mehra et al., 2007).

Серед симптомів ОАС денна сонливість, ранковий головний біль, погіршення пам'яті, дратівливість або зміни психологічного стану, труднощі з концентрацією уваги, ніктурія, зниження лібідо та еректильна дисфункція, хрипіння, епізодичне утруднення дихання, задуха або очевидне апноє (Mehra et al., 2017).

Денна сонливість, а також інші ознаки, які використовують для скринінгу ОАС, погано корелюють із наявністю та тяжкістю порушень дихання уві сні у пацієнтів із захворюваннями серця, зокрема СН, і мають субоптимальну чутливість як тригер для тестування (Mehra et al., 2017).

Хоча серед чинників ризику ОАС збільшення ваги та АГ, даних щодо безсумнівних переваг лікування ОАС для СС результатів нині бракує (Peppard et al., 2000; Whelton et al., 2018; McEvoy et al., 2016).

Результати невеликих досліджень засвідчили редукцію симптомів, поліпшення діастолічної функції, зменшення артеріальної жорсткості та навіть користь щодо кінцевих СС точок у пацієнтів із СНзФВ (Yoshihisa et al., 2013; D'Elia et al., 2019; O'Connor et al., 2017). Проте дані виконаних натеper масштабних клінічних досліджень за участю осіб із СН, які здебільшого охоплювали пацієнтів із СНзФВ, не продемонстрували поліпшення клінічних результатів за лікування ОАС або центрального апноє уві сні (O'Connor et al., 2017; Sánchez-de-la-Torre et al., 2020; Cowie et al., 2015).

Для осіб із резистентною до лікування АГ (визначається як потреба в щонайменше трьох антигіпертензивних препаратах), скринінг на ОАС є важливим, оскільки його лікування може покращити контроль АГ (Torres et al., 2015).

Крім того, оцінювання ОАС слід виконувати в осіб із ФП, оскільки застосування безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах може зменшити частоту рецидивів ФП, хоча для остаточного встановлення цього ефекту потрібні ретельніші клінічні дослідження (Affas et al., 2022).

Для пацієнтів із СНзФВ і високою підозрою на ОАС, а також для осіб із тяжким ожирінням, прекапілярною легеневою гіпертензією, резистентною системною гіпертензією, документально підтвердженою нічною гіпоксією або нічною брадипноєю може бути розглянуто виконання полісомнографії (Heidenreich et al., 2022).

Оскільки набряк ротоглотки може спричинити ОАС, корисним є діурез перед полісомнографією (Yumino et al., 2010).

У разі виявлення відхиленн від норми необхідно скерувати пацієнта до сомнолога; також можна запропонувати використання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах для зменшення денної сонливості та поліпшення якості сну і життя (Heidenreich et al., 2022).

Нормалізація маси тіла також сприяє зменшенню тяжкості ОАС, хоча успішність цієї стратегії спеціально не перевіряли для осіб із СНзФВ (Carneiro-Barrera et al., 2022). Призначення лікування пацієнтам із СНзФВ та ОАС без симптомів останнього або тяжкої гіпоксемії під час сну та лише для зменшення кількості СС подій у майбутньому не є виправданим (Mokhlesi and Ayas, 2016).

### Хронічна хвороба нирок

ХХН визначається як зниження функції нирок протягом щонайменше трьох місяців, про що свідчить рШКФ < 60 мл/кг/1,73 м<sup>2</sup>, альбумінурія (співвідношення альбуміну до креатиніну  $\geq 30$  мг/г) або інші маркери ураження нирок. Часто ХХН і СНзФВ можуть співіснувати, і ХХН є чинником ризику розвитку СНзФВ з поширеністю до 50% серед осіб із СН (Bansal et al., 2017; Vijay et al., 2020).

Пацієнти зі СНзФВ і ХХН зазвичай мають старший вік, вищі концентрації натрійуретичного пептиду, частіше страждають на ЦД і АГ, а також мають гірший функціональний клас за класифікацією NYHA (Unger et al., 2016).

Ці особи схильні до більшого «перевантаження рідиною», резистентності до діуретиків і до зниження показників функції нирок за діурезу (Khan et al., 2016). Крім того, ХХН пов'язана з підвищеним майже втричі ризиком госпіталізації та смерті при СНзФВ, причому величина ризику зростає зі збільшенням тяжкості захворювання нирок (Pocock et al., 2013; Damman et al., 2014; Athar et al., 2012; Georgiopoulou et al., 2018).

Концентрації натрійуретичних пептидів зазвичай вищі в пацієнтів із ХХН порівняно з особами без них, що робить звичайні порогові значення менш специфічними для діагностування СН (Gergei et al., 2019; Bansal et al., 2022).

Оцінювання ХХН може бути доволі складним процесом у пацієнтів із СНзФВ. Рівень сироваткового креатиніну може бути хибно занижений через втрату м'язової маси або збільшення об'єму крові / гемодилуції, що призводить до хибного підвищення показника рШКФ.

За таких клінічних випадків є інші корисні маркери для визначення справжнього ступеня ХХН:

1) наявність альбумінурії (Selvaraj et al., 2018);

2) ознаки вторинного гіперпаратиреозу, як-от низький вміст кальцію, високий вміст фосфору, підвищений рівень інтактного паратгормону та низький рівень 25-гідроксिवітаміну D (Wannamethee et al., 2014);

3) підвищення вмісту креатиніну за діурезу як результат гемоконцентрації.

Лікування хронічної ниркової недостатності в пацієнтів із СНзФВ загалом ґрунтується на рекомендаціях щодо захворювань нирок. Необхідно розглянути можливість спільного лікування за участю нефролога та кардіолога з екстраполяцією даних масштабних рандомізованих досліджень для осіб із діабетичною нефропатією та підвищеною альбумінурією. Серед препаратів, які знижують ризик прогресування ниркової недостатності в осіб із діабетичною нефропатією, іАПФ (Lewis et al., 1993), БРА (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), іНЗКТГ-2 (Perkovic et al., 2019; Heerspink et al., 2020; Group et al., 2023) та нестероїдний селективний АМР фінеренон (Bakris et al., 2020; Pitt et al., 2021). Зазначені дослідження охоплювали осіб із низькою ШКФ (до 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для інгібіторів АПФ та БРА; до 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для фінеренону; до 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> для іНЗКТГ-2) (Heerspink et al., 2020; Group et al., 2023).

Результати дослідження PARAGON продемонстрували менше зниження функції нирок в осіб із СНзФВ, які застосовували ІРАН, порівняно з тими, хто приймав БРА (McCausland et al., 2020). За даними дослідження EMPEROR-Preserved (вивчення результатів терапії емпагліфлозином у пацієнтів із хронічною СНзФВ), менше зниження функції нирок фіксували в пацієнтів, які приймали іНЗКТГ-2 емпагліфлозином, ніж в осіб групи плацебо (Anker et al., 2021).

Отже, застосування іНЗКТГ-2 (у разі рШКФ  $\geq 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) є більш ефективним для сповільнення зниження функції нирок в осіб із СНзФВ та ХХН, ніж інші методи, зокрема застосування блокаторів РААС. У разі застосування блокаторів РААС та/або іНЗКТГ-2 корисним є моніторинг функції нирок і рівня калію в сироватці крові через 1-2 тижні після початку курсу.

Оскільки, застосовуючи нефропротекторну терапію препаратами обох класів, очікується невелике зниження рШКФ, клініцистам не слід пов'язувати таку зміну з гострим ураженням нирок. Петльовий діуретик слід призначати пацієнтам із ХХН у найнижчій ефективній дозі; перевага надається діуретикам із доведеною ефективністю, як-от АМР (із моніторингом калію в сироватці крові) та іНЗКТГ-2. Тіазидні діуретики можуть бути корисними в комбінації з петльовими діуретиками для ефективного діурезу (Trullàs et al., 2023).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті

<https://www.jacc.org>