

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

ВРЕМЕ ЛИ Е ДА ГОВОРИМ ЗА БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ?



д-р Искра
Байрактарова, дм

Отделение по
неинвазивна
диагностика, НКБ,
гр. София

Пациентите със сърдечна недостатъчност с намалена изтласна фракция на лява камера (СНРИФ) имат съществено по-кратка продължителност на живота спрямо общата популация^[1,2]. През последните три десетилетия във фармакотерапията на СНРИФ е постигнат съществен напредък, като са уточнени в детайли част от основните патологични механизми. В резултат на това, голяма част от пациентите рутинно получават основно терапия с АСЕ-инхибитор и бета-блокери, които съществено повлияват неврохуморалната активация, типична за заболяването^[3-5]. В последните години обаче три други лекарствени класа показаха значими ефекти върху прогресията на СНРИФ, честотата на наблюдавани усложнения и смъртността. Големи рандомизирани клинични проучвания показват превъзходство на минерал-рецепторните антагонисти (МРА)^[6,7] и натрий-глюкоза котранспортер 2 (SGLT2) блокери^[8] срещу плацебо, когато са добавени към стандартна терапия от АСЕ-инхибитор и бета-блокери. От друга страна, ангиотензин рецепторният неприлизинов инхибитор (ARNI), комбинация от сакубитрил/валсартан, е с доказано по-добри резултати при пациентите с намалена фракция спрямо АСЕ-инхибитор, при това в

СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ Е ЗАБОЛЯВАНЕ С ГОЛЯМА СОЦИАЛНА ТЕЖЕСТ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ КЪМ ПЕТАТА ГОДИНА, сравнима с някои често срещани карциноми.

Основната роля на терапията за сърдечна недостатъчност е да предотврати или забави настъпването на усложнения, да удължи общата преживяемост и преживяемостта без усложнения.

При пациентите със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване на лява камера (СНРИФ) различни медикаменти показват многообещаващи резултати по отношение забавяне клиничното напредване на болестта и удължаване на преживяемостта без влошаване. Комбинираната терапия с ARNI (ангиотензин рецепторен блокери/неприлизинов инхибитор), бета-блокери и минерал-рецепторен антагонист е настоящата стандартна терапия на пациентите със СНРИФ, като в последните години към тази основна терапия се прибавиха и SGLT2 инхибиторите. Комплексната болест-модифицираща терапия на практика се състои от 4 таблетки, включващи пет различни лекарствени съставки, които въздействат на множество сигнални пътища отвъд обхвата на стандартната невромодулираща терапия, състояща се от АСЕ-инхибитор и бета-блокери. Всеки от описаните лекарствени класове е доказал положителните си клинични ефекти в стриктно проведени големи рандомизирани проучвания. Напоследък обаче все по-активно се говори за допълнителния и позитивен ефект на ранното и агресивно включване на всички лекарствени класове максимално бързо след първична диагноза или установена декомпенсация, с цел постигане на оптимални краткосрочни и дългосрочни лечебни цели.

различни клинични ситуации, както в рандомизирани клинични проучвания, така и в анализи на данни от реалната практика^[9-12].

Данни от реалната клинична практика в Европа и в България обаче показват, че все още изписването

на тези лекарствени класове съществено изостава от очакваното и препоръчаното в последните ръководни правила^[13], дори при пациенти, които са клинично подходящи и нямат очевидни противопоказания^[14,15]. Различни автори

Ключови думи:
сърдечна
недостатъчност
с намалена
изтласна
фракция, болест-
модифицираща
терапия,
ARNI, SGLT2-
инхибитори, МРА,
бета-блокери

цитират приложение на MPA и ARNI при по-малко от половината от подходящите пациенти^[16]. Разликите в препоръките и реалните клинични практики са вероятната причина за относително бавно променящата се преживяемост при пациентите със СНРИФ^[17].

Промяната на възприятията за терапията на сърдечната недостатъчност – не като симптоматична терапия, а като болест-модифицираща терапия, с основен фокус удължаване на преживяемостта и намаляване на нежеланите събития и хоспитализациите – вероятно ще доведе до преодоляване на наличната клинична инерция и включване на прицелните терапии в по-широк спектър от пациенти както симптомни и след скорошна декомпенсация, така и при относително стабилни, „нискорискови“ пациенти в нисък функционален клас. Именно с такава цел редица автори публикуват оценка на ефекта на комбинираната терапия (ARNI, бета-блокатор, MPA и SGLT2-инхибитор) върху съществените клинични крайни точки и при ранно започнала и дългосрочна употреба^[16,18-20].

Често срещано е сравнението на СНРИФ с раково заболяване – и това сравнение не е от драматичност. Целта е да се подчертае сходната ниска преживяемост на СНРИФ като на някои видове карциноми – около 50% за 5 години, и да се мотивира нагледно необходимостта от сходно агресивна и бърза терапевтична намеса, която продължава да не е масов стандарт^[21].

Частично обяснение може да се търси в „класическата“ схема на прилагане на терапията за СН, която залага на поетапно включване на всеки следващ медикамент, по-

степенното му титриране до максимална поносима доза, след което пристъпване към следващия. Такъв подход обаче може да означава, че минават месеци, дори години преди пациентът (евентуално) да достигне оптималната медикаментозна комбинация^[22]. Подобна терапевтична инерция, с надценяване на клиничните рискове от терапията и подценяване на ползите от ранното ѝ започване, се наблюдава и при други хронични заболявания – захарен диабет тип II и установена атеросклеротична болест^[18,22]. Това е съществен проблем, защото означава, че голяма част от пациентите не получават оптимална терапия за значими периоди или когато все пак я получат, е след значимо забавяне, което ги излага на съществен допълнителен риск от усложнения и смъртност, който е поне частично предотвратим.

При преценка и планиране на терапевтичната схема следва да се имат предвид следните факти, които подкрепят препоръчаната бърза схема на включване и титрация на основните четири класа медикаменти^[13].

Ранни клинични ползи след започване на всеки отделен клас

Всеки от четирите основни лекарствени класа увеличава по отделно преживяемостта и в клиничните проучвания за всеки клас, разделенето на кривите е ранно. Описва се относително висока редукция на смъртността и хоспитализациите в рамките на дни до седмици от



началото на терапията. За последния клас в „основната четворка“ – SGLT2-инхибитор, в двете основополагащи проучвания с дапаглифлозин и емпаглифлозин, се установява разделение на кривите и ефект на редукция на смъртност и хоспитализации за сърдечна недостатъчност съответно на двадесет и осмия и дванадесетия ден от включването на терапията^[8,23]. Тоест отлагането на терапията дори с месец ще означава, че междуременно част от пациентите са загинали или отново са се влошили. Особено важен е този факт и с оглед на добре установения максимално рисков период за смърт и рехоспитализации в първите 30 дни след предшестващо влошаване. Следователно, дехоспитализацията на пациентите, максимално стабилизирани и с включена максимална част от прицелната терапия, би трябвало да е водещ прицел^[19].

Терапевтичните ползи на отделните класове са независими и се наслаждат

Въпреки притесненията от полипрагмазия, всеки от основните терапевтични класове е тестван в рандомизирани клинични проучвания на фона на оптимална медикаментозна терапия. И резултатите са, че всеки от лекарствените класове има клинична полза и намалява риска от смърт и хоспитализация, независимо от другата прилагана терапия. Няма наблюдения ефектите на един клас да се повлияват или намаляват от вече постигнатата пълна титрация на друг клас. Основната причина за

тези добавени ефекти са различни механизми на действие на основните лекарствени класове^[3,6-12,16-19].

Поносимостта на отделните класове се подобрява в комбинация

Едновременното започване и титриране на отделните терапевтични класове може да подобри придръжането и да намали очакваните странични ефекти на всеки клас^[19]. Например изборът на ARNI пред ACE инхибитор може да намали риска от хиперкалиемия, който е основна причина за невключване или непостигане на прицелна доза MPA^[24]. По подобен начин включването на SGLT2 инхибитор от една страна намалява риска от хиперкалиемия, а от друга забавя прогресията на бъбречната увреда, което позволява оптимално и дългосрочно дозиране на ARNI и MPA.

Клиницистите често се притесняват, че едновременното започване на терапията може да маскира алергия или непоносимост към определен лекарствен клас, или да наруши вече постигнатия клиничен баланс. Истината е, че невинаги може категорично да се отличи естественият прогрес на болестта или интеркурентно влошаване от непоносимост към определен лекарствен клас, а невключването или отлагането на основните терапии води до по-бързо влошаване. Ако трябва да направим сравнение с друго класическо високорисково сърдечно-съдово заболяване, каквото е острият миокарден инфаркт, вече никога не коментира дали е допустимо пациентът да бъде агресивно

медикаментозно лекуван в първите часове и дни. Тези пациенти съвсем стандартно получават няколко лекарствени класа още в първите часове на болничния престой – ацетил салицилова киселина, втори ангиагрегант по показания, антикоагулант, често инхибитор на протонната помпа, ACE инхибитор, бета-блокери, статин и често MPA. Тъй като състоянието се възприема както от пациента, така и от лекаря като високорисково, терапията се възприема като приемлива. Често обаче рисковете от СНРиФ в кратко- и дългосрочен план се подценяват от пациента, особено при липса на подробни и достъпни обяснения и налична относителна компенсация. Подобно подценяване обаче се среща също и у клинициста, който в ежедневието често е склонен да не коригира терапията на относително стабилни и добре компенсирани болни. Затова е важно възприемането на терапията да е основно през призмата на болест-модифицираща терапия за удължаване на живота и подобряване на качеството му, а не като симптоматична или „компенсаторна“ и съответно всяка среща с пациента следва да се възприема като възможност за преоценка на постигнатите терапевтични прицели спрямо целите, заложили в препоръките.

Ако притесненията са поради липсата на добре проведени рандомизирани клинични проучвания специално с фокус начин на започване на препоръчаната терапия, те вероятно ще бъдат агресирани в недалечното бъдеще, като част от изследвания включително за въвеждане на т.нар. rolupirill, феномен, който се наблюдава в други сфери на кардиология. Но дотогава не трябва да се забравя, че няма никакви доказателства в

полза на отлагане започването на определен медикаментозен клас, напротив. Все пак, особено в амбулаторна среда, може да се постигне компромис като се започнат заедно или с неколкодневно отстояние всички основни класове в по-ниски начални дози, което ще даде на пациента част от клиничните ползи, а на клиниката спокойствието, че терапията е добре поносима и може да бъде титрирана разумно в следващите седмици.

Трябва да се помни обаче, че особено при хоспитализирани пациенти или пациенти със скорошна декомпенсация, започването на оптимална медикаментозна терапия рано и бързо още в болницата позволява по-често да се премине успешно през рисковия начален период след гехоспитализацията. Още повече, че има достатъчно наблюдения, че пациентите, които не получат оптималната терапия около тези епизоди, носят риск до 75% да не са я получили и в края на първата година след изписването^[14,19,20].

Клинична перспектива

В България комплексната основна терапия е относително добре реимбурсирана и достъпна за здравноосигурените пациенти. Изискването за изписване от специалист, необходимостта от специализиран протокол за част от медикаментите и липсата на неограничен достъп до специализирано проследяване за голяма част от пациентите извън болнично заведение правят ранното, организирано и целенасочено включване и титриране на терапията особено важно. В нашата пациентска попула-

ция, която е високорискова, но без достъп до систематично комплексно проследяване, каквото е налично в някои страни (сестрински патронаж от специализирани сестри, организирани рехабилитационни програми, организирано пациентско обучение за самонаблюдение), ролята на лекар-специалист е критично важна както за проследяване, така и за пациентско обучение. В такъв смисъл убедеността на лекаря за дългосрочния смисъл от комплексната терапия е ключово. Следва да се полагат систематични усилия от професионалните организации за обучение в най-новите препоръки и практически насоки за приложението им в ежедневната рутинна практика при различни категории пациенти със сърдечна недостатъчност с потисната изтласна фракция.

Заклучение

Сърдечната недостатъчност продължава да е социално-значимо заболяване с висока смъртност в съвременния свят. Нещо повече, поради повишаващата се преживяемост на групи кардиологични заболявания все повече пациенти преодоляват първичните си остри заболявания и постепенно стигат до този общ краен път на кардиологичната патология. Това означава, че адекватното, ранно и целенасочено лечение на сърдечната недостатъчност става все по-значимо за пациента и за обществото, с оглед удължаване на преживяемостта, подобряване качеството на живот и намаляване честотата на рехоспитализациите и усложнения. В такъв смисъл доказаната в момента комплексна базова терапия от четири медикамен-

тозни класа следва да се възприема и прилага по подобие на болест-модифициращите терапевтични схеми, приложими при други обществено значими хронични заболявания – максимално бързо и активно, с цел постигане на социално-значимите терапевтичните прицели. ■

Книгопис:

1. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2476–86.
2. Alter DA, Ko DT, Tu JV, et al. The average lifespan of patients discharged from hospital with heart failure. *J Gen Intern Med* 2012; 27: 1171–79.
3. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 351–66.
4. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 921–29.
5. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeets FJ, et al. Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: the CHECK-HF registry. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 13–21.
6. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
10. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al for the PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539–548; DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
11. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L et al. Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-world cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(2):65–69.
12. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, McNulty SE, Anstrom KJ, Desaigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Mann DL: LIFE Investigators. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail*. 2022 Jul;10(7):449–456. doi: 10.1016/j.jchf.2022.04.013.
13. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
14. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Longitudinal titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2365–83.
15. И. Баюрактарова, Г. Христова, Е. Тренфаилова, ЦВ. Кътова. Сравнение на рисковия профил и терапията при стабилни амбулаторни пациенти със СН и пациенти, представящи се с остра декомпенсация в единичен референтен център. сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XXVIII, 2022. Приложение 5, стр. 17.
16. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):121–128.
17. Tsoo CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 678–85.
18. Sharma A, Verma S, Bhatt DL et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFREF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022 Mar 2;(5):504–517.
19. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure—Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul 1;6(7):743–744.
20. Khan MS, Butler J, Greene SJ. Simultaneous or rapid sequence initiation of medical therapies for heart failure: seeking to avoid the case of 'too little, too late'. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sep;23(9):1514–1517.
21. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743.
22. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1499–1511.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction. *Circulation*. 2021;143(4):326–336.
24. Desai AS, 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. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):79–85.