

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



## ЗБЕРЕЖІТЬ САМЕ ЖИТТЯ, зниживши ризик смерті у пацієнтів з СНзНФВ<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).

СНзНФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу; СС – серцево-судинна; СН – серцева недостатність.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (dapagliflozin). Р.П. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії Р.П. 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 (dapagliflozin):** **Склад:** діюча речовина: dapagliflozin; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг dapagliflozinу пропрандіолу моногідрату у перерахуванні на dapagliflozinу 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування достатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіга 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 dapagliflozinу становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні dapagliflozinу в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза dapagliflozinу становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF dapagliflozinу призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксіга 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'язку 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 dapagliflozinу у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки dapagliflozinу. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Довід застосування dapagliflozinу для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії dapagliflozin збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням dapagliflozinу, 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 призвести 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 dapagliflozinом слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування dapagliflozinом можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати dapagliflozin для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування dapagliflozinу. При підозрі на гангрену Фурьє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування dapagliflozinу не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність dapagliflozinу для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери 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 ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. 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 АстраЗенека, будь ласка,

повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпортингом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/>

WebsiteServices/Global/286-globalaereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2021.



## Застосування дапагліфлозину та діуретиків у хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду

**Як відомо, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ2) чинять діуретичний ефект у здорових осіб та пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Така властивість може бути корисною у хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ). Пацієнти із СНзНФВ зазвичай отримують лікування діуретиками, найчастіше петльовими. Однак даних щодо ефектів додавання інгібітора НЗКТГ2 в осіб на традиційній діуретичній терапії наразі бракує. А.М. Jackson et al. проаналізували ефективність та переносимість дапагліфлозину на тлі лікування діуретиками порівняно із плацебо. Було виявлено, що препарат знижував ризик погіршення перебігу СН та серцево-судинної (СС) смерті, а також покращував клінічний статус порівняно із плацебо у пацієнтів із СНзНФВ незалежно від фонових використання діуретика та його дози. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження, опублікованих у виданні *Circulation* (2020; 142: 1040-1054).**

Інгібітори НЗКТГ2, додатково до глюкози, реабсорбують також натрій у проксимальних ниркових каналцях. Це приводить до натрійурезу, збільшення екскреції глюкози з сечею та супутньої втрати води, що зумовлює діуретичний ефект препаратів (Sattar et al., 2016). Цілком імовірно, що у разі супутньої терапії інгібітори НЗКТГ2 здатні підсилити дію традиційних діуретиків. Також інгібітори НЗКТГ2 можуть чинити додатковий помірний діуретичний ефект на тлі лікування петльовим діуретиком та його комбінацією з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Проте, як відомо, деякі хворі на СНзНФВ мають ниркову недостатність. Якщо після додавання інгібітора НЗКТГ2 до традиційної терапії спостерігається значне посилення діурезу, це може призвести до погіршення функції нирок через дегідратацію та зниження ниркової перфузії, особливо за блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Але слід також враховувати, що глікозурична дія інгібіторів НЗКТГ2 зменшується у міру зниження функції нирок, що може призвести до зниження діуретичної дії цих засобів та, відповідно, зробити їх менш ефективними у пацієнтів із СНзНФВ та хронічною хворобою нирок (Sattar et al., 2016).

Тож розуміння взаємодії між ефектами інгібіторів НЗКТГ2 та діуретичною терапією має важливе значення для застосування інгібіторів НЗКТГ2 при СНзНФВ. У цьому контексті А.М. Jackson et al. (2020) провели дослідження з оцінки ефективності та безпеки інгібітора НЗКТГ2 дапагліфлозину порівняно із плацебо відповідно до стандартної діуретичної терапії (субаналіз дослідження DAPA-HF). Також автори вивчали зміну потреби в лікуванні діуретиками та можливих маркерів волемічного статусу із плином часу.

### Матеріали й методи

#### Критерії включення/виключення та клінічні процедури

Критеріями включення у DAPA-HF були:

- симптоми СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА);
- фракція викиду  $\leq 40\%$ ;
- підвищений рівень N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-проBNP).

Для пацієнтів, які були госпіталізовані протягом попередніх 12 місяців, поріг NT-проBNP становив  $\geq 400$  пг/мл, для будь-яких осіб із фібриляцією або тріпотінням передсердь – більш ніж 900 пг/мл та для тих, хто не відповідав жодному з цих критеріїв, – більш як 600 пг/мл. Дослідники мали забезпечити оптимальне лікування хворих на СНзНФВ за допомогою фармакологічної та апаратної терапії відповідно до локальних рекомендацій. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь.

Основні критерії виключення передбачали нещодавнє лікування інгібітором НЗКТГ2, наявність симптоматичної гіпотензії, систолічного артеріального тиску (САТ)  $< 95$  мм рт. ст. або ЦД I-го типу.

Загалом у дослідження було включено 4744 пацієнти. Після 14-денного скринінгу учасників рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу або плацебо. Рандомізація була стратифікована відповідно до статусу ЦД (наявність ЦД в анамнезі або рівень глікованого гемоглобіну  $\geq 6,5\%$  на момент скринінгу). Хворих оцінювали після рандомізації через 14 днів, 2 та 4 місяці, а потім кожні 4 місяці.

Учасники були розподілені на групи, що отримували (84,5%) або не отримували (15,5%) діуретик на вихідному рівні. Категорії пацієнтів на терапії діуретиком були сформовані відповідно до фуросемід-еквівалентної дози (40,  $>40$  чи  $< 40$  мг). Учасники дослідження, що отримували непетльовий діуретик, були включені до групи із  $< 40$  мг фуросемід-еквівалентної дози. Метою діуретичної терапії

було досягнення оптимального волемічного статусу в кожного пацієнта на індивідуальному рівні.

### Клінічні наслідки

Первинним клінічним результатом був епізод погіршення перебігу СН або СС-смерть, залежно від того, що сталося раніше. Погіршення перебігу СН вважали незаплановану госпіталізацію / терміновий візит (із проведенням внутрішньовенної терапії) з приводу СН. Вторинні клінічні наслідки включали зміну загальної оцінки симптомів за канзаським опитувальником із кардіоміопатії (КССС) вихідного рівня на 8-й місяць, зниження функції нирок та смерть із будь-якої причини.

Результати безпеки передбачали всі несприятливі явища, зокрема пов'язані з припиненням застосування досліджуваного препарату, а також інші важливі події, такі як зменшення об'єму міжклітинної рідини та ниркової ускладнення. Також були розглянуті зміни лабораторних і клінічних даних від вихідного рівня до 8-го місяця.

### Статистичний аналіз

Відмінності між групами лікування через вісім місяців після рандомізації були представлені як різниця зважених середніх та 95% довірчі інтервали. Аналіз часу до настання несприятливої події виконували з використанням регресії Кокса. Значення  $p < 0,05$  вважалися статистично значущими.

### Результати

#### Зміни дозування діуретиків після рандомізації

Середня еквівалентна фуросеміду доза у пацієнтів, які приймали будь-які діуретики, становила 57 мг петльовий – 59,9 мг без жодної статистично значущої різниці між групами лікування.

У більшості хворих груп дапагліфлозину чи плацебо дозування петльових діуретиків лишалося без змін через 2 тижні, 2, 6, 12 та 18 місяців. Протягом всього періоду спостереження підвищення середньої дози петльових діуретиків було зів'язаним в обох групах лікування незалежно від вихідної дози.

Серед тих, у кого зміна дози діуретика відбувалася, у більшій кількості пацієнтів на тлі застосування дапагліфлозину спостерігалася зменшення дози діуретиків порівняно із плацебо: через 6 місяців – у 10,4 та 7,3%, 12 місяців – у 12,4 і 8,7% відповідно. І навпаки, у меншій кількості хворих, які приймали дапагліфлозин, мало місце збільшення дози діуретиків, ніж у групі плацебо: через 6 місяців – у 5,8 та 9,9%, 12 місяців – у 10,2 і 14,2% відповідно.

### Клінічні наслідки відповідно до лікування діуретиками

Сукупна частота первинної комбінованої кінцевої точки – госпіталізації / термінового візиту із приводу СН, СС-смерті та з будь-якої причини – була нижчою у пацієнтів, які не приймали діуретиків на вихідному рівні, та вищою серед таких на еквівалентній фуросеміду дозі  $> 40$  мг. Тут слід зазначити, що хворі на інтенсивній діуретичній терапії мали гірші вихідні показники: тяжчий перебіг хвороби, вищий ФК СН за НУНА та гіршу функцію нирок. Також у цій когорті пацієнтів спостерігалися вищі рівні NT-проBNP, індекс маси тіла та нижча фракція викиду лівого шлуночка, а в анамнезі – частіші госпіталізації з приводу СН, фібриляція передсердь та цукровий діабет.

Окрім того, спостерігалася послідовне зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки на тлі терапії дапагліфлозином порівняно із плацебо в усіх хворих, незалежно від того, лікувалися вони чи ні діуретиками, а також застосовуваної

дози (таблиця). Єдиним винятком були пацієнти, які використовували комбінацію петльового та іншого діуретика на вихідному рівні, але кількість несприятливих подій у цій групі була невеликою.

Аналіз ефекту лікування залежно від зміни дози діуретиків від початкового етапу до 6-го місяця (зменшення, збільшення або без змін) показав, що частота первинної комбінованої кінцевої точки була нижчою при застосуванні дапагліфлозину, ніж плацебо у кожній групі, сформованій відповідно до зміни дози діуретика. Поліпшення загальної оцінки симптомів за КССС було послідовним на тлі дапагліфлозину незалежно від того, чи приймали хворі діуретики, або ж їх дозування.

Підвищення гематокриту / рівня креатиніну та зниження САТ і ваги при застосуванні дапагліфлозину від вихідного рівня до 8-го місяця було подібним у пацієнтів, які отримували чи не отримували діуретики на початку спостереження. Збільшення гематокриту на тлі терапії дапагліфлозином було стійким незалежно від дози петльового діуретика, а також зниження або підвищення дози звичайного діуретика через 6 та 12 місяців.

### Аналіз безпеки

Частота несприятливих явищ була нижчою у пацієнтів, які не приймали діуретики на вихідному рівні, порівняно з тими, хто їх отримував. Серед досліджуваних групи плацебо, що застосовували діуретик на вихідному рівні, частота побічних ефектів була найвищою у тих, хто отримував еквівалентну дозу фуросеміду  $> 40$  мг.

У пацієнтів, які не отримували діуретик на вихідному рівні, гіповолемія та несприятливі явища з боку нирок зустрічалися значно рідше при лікуванні дапагліфлозином порівняно із плацебо. У пацієнтів, які приймали діуретики, зменшення міжклітинної рідини було дещо частішим при застосуванні дапагліфлозину, ніж плацебо у групах із вищими дозами діуретиків. Різниця щодо інших небажаних явищ між групами не спостерігалася.

### Обговорення

Ключовий висновок цього аналізу полягає в тому, що переваги дапагліфлозину, що були отримані у DAPA-HF, не залежали від використання фонові терапії діуретиками або їх дози. Користь дапагліфлозину була незмінною у всіх групах пацієнтів, які отримували діуретики на вихідному рівні, незважаючи на відмінності у характеристиках.

Профіль переносимості та безпеки дапагліфлозину порівняно із плацебо був зів'язаним, при цьому супутнє лікування діуретиком або дозування не впливали на дані параметри. Незважаючи на те, що когорта пацієнтів, які не отримували діуретиків, була кількісно невеликою, лікування дапагліфлозином мало переваги порівняно із плацебо.

У пацієнтів, які не застосовували діуретиків на вихідному рівні, частота побічних ефектів, пов'язаних зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини, була нижчою у хворих на дапагліфлозині, ніж тих, хто отримував плацебо. Несприятливих реакцій із боку нирок було в цілому менше в учасників на терапії дапагліфлозином, ніж у групі плацебо.

### Висновки

Таким чином, результати дослідження даного субаналізу DAPA-HF дозволили дійти таких висновків:

- Було показано стійку ефективність, переносимість та безпеку дапагліфлозину в усіх досліджених підгрупах пацієнтів. Переваги дапагліфлозину не залежали від того, чи отримували хворі діуретичну терапію, чи ні, а також дозування препаратів.
- Лікування дапагліфлозином не призводило до зміни середньої дози діуретиків у більшій частині хворих протягом усього дослідження. При цьому у більшості пацієнтів на тлі застосування дапагліфлозину порівняно із плацебо спостерігалася зменшення дози діуретиків, і навпаки, у меншій кількості хворих на дапагліфлозині мало місце збільшення їх дози.
- Підвищення гематокриту на тлі терапії дапагліфлозином спостерігалася незалежно від вихідної дози діуретиків незважаючи на її зменшення під час подальшого спостереження. Збільшення гематокриту також зберігалася у пацієнтів, які зменшували дозу діуретиків протягом спостереження.

Підготувала **Олена Коробка**

