

ПОДІЯ №1 У КАРДІОЛОГІЇ* НОВЕ ПОКАЗАННЯ¹

ФОРКСІГА
схвалена для
лікування
пацієнтів з СН
зі зниженою
фракцією
викиду¹



Зображення гіпотетичних пацієнтів.

*Під «подією №1 у кардіології» слід розуміти реєстрацію в Україні нового показання для дапагліфлозину «лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду».

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). Р.П. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії Р.П. необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин).¹ Склад: діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіону моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакологічна група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКГТ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформи неможливо через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига 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 дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в поєднанні 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 дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілим. Корекція дози залежить від функції нирок та зв'язу 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 дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтами із ШКО < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКО постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКО < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, яке може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, 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 мієлії рідниці (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг: ступеня зменшення об'єму мієлії рідниці. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою 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.

¹ Інформація представлена у скороченому вигляді; для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. 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 AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенекка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aestrereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaestrereporting-com/ua/> ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

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

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

AstraZeneca

Ефективність та безпека дапагліфлозину на тлі терапії серцевої недостатності

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) і пов'язані з нею ускладнення спричиняють погіршення якості життя хворих та зростання рівня смертності. У першому дослідженні ефекту інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфлозину в профілактиці та лікуванні СНзНФВ (DAPA-HF) препарат зменшував симптоми у пацієнтів, знижував ризик госпіталізації та летальних наслідків через СН. Однак важливо розуміти, чи справді ці ефекти доповнювали переваги інших науково обґрунтованих методів лікування СНзНФВ. K.F. Docherty et al. провели ретроспективний аналіз клінічних наслідків у хворих, які отримували дапагліфлозин порівняно із плацебо на додаток до фоновієї медикаментозної та апаратної терапії. Отримані результати опубліковані у виданні European Heart Journal (2020; 41: 2379-2392).

Оскільки у випробуванні DAPA-HF >90% із загальної кількості 4744 пацієнтів отримували блокатори ренінангіотензинової системи (РАС) та бета-блокатори (ББ) на вихідному рівні, K.F. Docherty et al. (2020) вивчали ефект дапагліфлозину, доданого до цих препаратів у вищій або нижчій дозі. Щодо інших методів терапії, зокрема антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), дигоксину та медичних пристроїв, автори аналізували результати залежно від того, чи проводили лікування на початку дослідження, чи ні. Також було оцінено ефект дапагліфлозину в пацієнтів залежно від комбінацій отримуваних препаратів.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та критерії включення/виключення

DAPA-HF — це проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що включало хворих на СНзНФВ із 410 медичних установ у 20 країнах, в якому оцінювали ефективність та безпеку дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу порівняно із плацебо на додачу до стандартного лікування. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь.

Критеріями включення відповідали чоловіки та жінки віком >18 років, які:

- мали СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA);
- мали ФВ ЛШ $\leq 40\%$;
- знаходилися на оптимальній фармакологічній та апаратній терапії з приводу СНзНФВ згідно з локальними рекомендаціями.

Пацієнти отримували лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), чи блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА), або інгібітором рецепторів ангіотензину й неперилітину (ARNI) сакубітримол/валсартаном та ББ, а також АМР у рекомендованих дозах за відсутності протипоказань або непереносимості. Учасники також мали концентрацію N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) ≥ 600 пг/мл (≥ 400 пг/мл, якщо їх госпіталізували через СН протягом попередніх 12 місяців). В осіб із фібриляцією (ФП) або тріпотінням передсердь рівень NT-proBNP мав становити ≥ 1900 пг/мл незалежно від госпіталізації з приводу СН в анамнезі.

Ключові критерії виключення: симптоми гіпотонії або систолічний артеріальний тиск (САТ) <95 мм рт. ст., розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м² (чи швидке погіршення функції нирок), цукровий діабет 1-го типу або інший клінічний стан, який міг перешкодити участі пацієнта у дослідженні чи значно обмежити тривалість життя.

Клінічні наслідки

Первинна комбінована кінцева точка включала епізоди погіршення СН та випадки серцево-судинної (СС) смерті. Під епізодом погіршення СН мали на увазі незаплановану госпіталізацію або терміновий візит із проведенням внутрішньовенної терапії СН. Вторинні кінцеві точки включали комбінацію випадків госпіталізації з приводу СН або СС-смерті. Летальність від усіх причин була заздалегідь визначеною вторинною кінцевою точкою. Автори проаналізували вплив дапагліфлозину порівняно із плацебо на первинний сукупний результат та окремі компоненти СС-смерті.

Підгрупи фоновієї лікування

У ретроспективному аналізі K.F. Docherty et al. (2020) порівнювали ефект дапагліфлозину та плацебо у підгрупах, які включали щонайменше 200 осіб, котрим було призначено інші фонові фармакологічні методи терапії та апаратне лікування. Хворі отримували діуретики, глікозиди наперстянки (далі — дигоксин), АМР, сакубітримол/валсартан, івабрадин, імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД) або серцеву ресинхронізаційну терапію (СРТ) + дефібрилятор, а також СРТ (СРТ + пейсмейкер чи СРТ + дефібрилятор).

Оскільки пацієнтів, які не приймали ББ або блокатор РАС, було небагато, автори проаналізували ефект досліджуваного препарату відповідно до дози на вихідному рівні, визначений як ≥ 50 та <50% від цільової. Крім того, було розглянуто ефект лікування у пацієнтів, які отримували ≥ 50 і <50% від цільової дози АМР.

Цільові добові дози для ББ були взяті з чинних рекомендацій та включали: 50 мг карведилолу, 10 мг бісопрололу, по 200 мг метопрололу суцільнату та метопрололу тартрату і 10 мг небіволулу (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). Хворих (n=85) на інших ББ класифікували як таких, що приймали <50% від цільової дози. Цільовими добовими дозами для іАПФ та БРА були 150 мг каптоприлу, 40 мг еналаприлу, 40 мг фозиноприлу, 35 мг лізиноприлу, 16 мг периндоприлу, 40 мг квінаприлу, 10 мг раміприлу, 4 мг трандолаприлу, 32 мг кандесартану, 150 мг лозартану, 320 мг валсартану, 300 мг ірбесартану. Пацієнтів (n=315) на інших іАПФ/БРА класифікували як таких, що приймали <50% від цільової дози. Цільові дози для АМР визначали як 50 мг/добу еплеренону або спіронолактону.

Статистичний аналіз

Базові характеристики між групами порівнювали за допомогою критерію Змускала — Волліса для безперервних змінних та критерію χ^2 -квадрат — для категоріальних. Вплив дапагліфлозину порівняно із плацебо на кожний

результат вивчали з використанням відносного ризику (ВР) та 95% довірчого інтервалу (ДІ), отриманих із моделей пропорційних ризиків Кокса, що були стратифіковані відповідно до діагностичного статусу та скореговані з огляду на госпіталізації з приводу СН в анамнезі та медикаментозні призначення у групі лікування.

Також ефект дапагліфлозину порівняно із плацебо на частку пацієнтів у вигляді показника відношення шансів (ВШ) розглядали як клінічно значуще (≥ 5 балів) поліпшення або погіршення загального бала за шкалою оцінки симптомів KCCQ-TSS на 8-му місяці після рандомізації (Kosiborod et al., 2020). Несприятливі явища реєстрували у пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу дапагліфлозину чи плацебо.

Всі аналізи проводили із застосуванням Stata, версії 16 (Колледж-Стейшн, Техас, США) та SAS, версії 9.4 (Інститут SAS, Кері, Північна Кароліна, США). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів відповідно до фоновієї терапії

Більшість учасників DAPA-HF отримували діуретики (84%), блокатор РАС (94%) та ББ (96%). З-поміж 3952 пацієнтів на терапії блокатором РАС 38% приймали $\geq 50\%$ рекомендованої цільової дози. Серед 4558 осіб на лікуванні ББ 52% застосовували $\geq 50\%$ цільової дози відповідно до поточних настанов. Загалом 71% хворих отримували АМР, 19% — дигоксин, 26% було встановлено дефібрилятор, а 7% — пристрій СРТ. Більшість пацієнтів (96%) лікувалися принаймні двома іАПФ/БРА/ARNI, ББ та/або АМР, при цьому 65% приймали препарати всіх трьох класів.

Порівняно із загальною популяцією DAPA-HF пацієнти, які отримували дигоксин, мали нижчий показник ФВ ЛШ та при зіставленні з іншими підгрупами лікування — найгірші ФК за NYHA, найвиразніші симптоми згідно з KCCQ-TSS, найбільшу концентрацію NT-proBNP та найвищу частоту попередніх госпіталізацій із приводу СН та ФП. Не враховуючи пацієнтів із ФП, подібні тенденції спостерігались у хворих, які приймали діуретики та АМР, в яких також було відзначено гіршу функцію нирок, ніж у загальній популяції DAPA-HF.

У пацієнтів, що отримували сакубітримол/валсартан, частіше встановлювали імплантований пристрій (ІКД та/або СРТ), до того ж у них було зафіксовано нижчі середні ФВ ЛШ та NT-proBNP, ніж у загальній когорті. Учасники на лікуванні івабрадином з меншою імовірністю приймали ББ або мали ФП, ніж загальна популяція DAPA-HF.

У пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС, спостерігалися вищий рівень САТ і нижчі середні показники NT-proBNP та KCCQ-TSS, ніж у загальній популяції DAPA-HF. За виключенням меншого бала KCCQ-TSS, між хворими, які приймали $\geq 50\%$ від цільової дози ББ, не було значущих відмінностей порівняно із загальною когортою дослідження.

Серед учасників зі встановленим пристроєм було менше жінок (особливо з ІКД), до того ж вони зазвичай були старшого віку, ніж у загальній популяції DAPA-HF. Також ці пацієнти мали гіршу оцінку за KCCQ-TSS і нижчу ФВ ЛШ. У пацієнтів на СРТ було відзначено середній рівень NT-proBNP, погіршення функції нирок, і вони частіше були госпіталізовані з приводу СН порівняно із загальною когортою.

Ефект дапагліфлозину на тлі фоновієї терапії

Показники ВР щодо ефекту дапагліфлозину порівняно із плацебо на первинну комбіновану кінцеву точку та СС-смерть на тлі фоновієї терапії підсумовані у таблицях 1 і 2 відповідно. Переваги дапагліфлозину порівняно із плацебо були незмінними у всіх підгрупах лікування, зокрема діуретиком, дигоксином, АМР, сакубітримол/валсартаном, івабрадином та зі встановленими пристроями (ІКД чи СРТ), без значної фармакологічної взаємодії між групами щодо первинної комбінованої кінцевої точки чи СС-смерті.

При вивченні ефекту дапагліфлозину порівняно із плацебо залежно від фоновієї терапії іАПФ/БРА, ББ та АМР був показаний зіставний вплив дапагліфлозину та плацебо у пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози зазначених препаратів порівняно з такими на нижчій дозі (табл. 1, 2).

Ефект дапагліфлозину на тлі фоновієї комбінованої лікування

Показники ВР при застосуванні дапагліфлозину порівняно із плацебо щодо СС-смерті та первинну комбіновану кінцеву точку на тлі різної фоновієї комбінованої терапії узагальнено у таблицях 2 і 3 відповідно. Було відзначено незмінний сприятливий ефект дапагліфлозину незалежно від того, чи отримували пацієнти комбінацію блокатора РАС, ББ та АМР, чи не застосовували всі три методи лікування на вихідному рівні. Ані комбінація ІКД та $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС чи ББ, ані поєднання АМР і $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС або ББ не впливали на відповідь хворих на дапагліфлозин (табл. 2, 3).

Незначна частка пацієнтів (7%) на початковому етапі отримувала чотирикомпонентну терапію дапагліфлозином, сакубітримол/валсартаном, ББ та АМР. Користь дапагліфлозину в цій підгрупі була незмінною без суттєвої медикаментозної взаємодії порівняно з учасниками, які не отримували такого лікування.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вплив дапагліфозину на інші клінічні показники

Що стосується ефекту дапагліфозину на частоту та тяжкість симптомів залежно від фонові терапії, значно більша частка хворих на дапагліфозині порівняно із плацебо повідомила про поліпшення стану (на ≥ 5 балів) згідно з KCCQ-TSS через вісім місяців після рандомізації та значно менша – про погіршення (на ≥ 5 балів). Цей ефект був стійким у всіх підгрупах фонові терапії.

При вивченні впливу дапагліфозину порівняно із плацебо на зміну САТ та сироваткового креатиніну на тлі фонові терапії було виявлено, що дапагліфозин знижував САТ через вісім місяців із часу рандомізації, без суттєвої зміни ефекту залежно від фонові лікування. Незначне збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, яке спостерігалось при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо через вісім місяців, було зрівняним в аналізованих підгрупах.

У пацієнтів, які отримували діуретик, несприятливі явища, пов'язані зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, частіше виникали при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо. Подібна картина спостерігалась у пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози АМР, комбінації блокаторів РАС, ББ та АМР та поєднання $\geq 50\%$ від цільової дози блокаторів РАС і ББ.

Побічні реакції з боку нирок були менш поширеними при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо без різниці між хворими, які отримували чи не отримували діуретик на початковому етапі. У пацієнтів, які приймали $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС, частіше мали місце ниркові побічні ефекти при використанні дапагліфозину порівняно із плацебо, ніж серед тих, хто отримував $< 50\%$ від цільової дози. При цьому аналогічну картину було відзначено у хворих, що перебували на комбінованій терапії, яка включала $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС.

Обговорення

За наявними даними, нові методи лікування покращують клінічні наслідки в осіб із СНЗнФВ, але постає запитання, чи дійсно користь від них є більшою порівняно із традиційною терапією. Як відомо, трьома основними фармакологічними варіантами лікування СНЗнФВ є блокатори РАС (АПФ/БРА), ББ та АМР, кожний з яких знижує госпіталізацію та смертність серед хворих, зокрема при комбінації ББ та АМР із блокатором РАС, а АМР – із ББ (Packer et al., 2001; Flather et al., 2005; Zannad et al., 2011).

За останнє десятиліття три нові медикаментозні підходи продемонстрували додаткові переваги при їх додаванні до зазначених основних методів терапії: інгібітор синусового вузла івабрадин, інгібітор непрілізину сакубітрин та інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфозин (McMurray et al., 2010, 2019; Swedberg et al., 2010). K.F. Docherty et al. (2020) довели, що дапагліфозин не тільки поліпшував клінічні результати при поєднанні із блокаторами РАС, ББ та АМР, але й показав стабільну користь незалежно від того, чи включала фонові терапія івабрадин або сакубітрин/валсартан, чи ні.

Окрім того, було показано, що жоден із вказаних препаратів не погіршував відповідь пацієнтів на терапію дапагліфозиним. Це підтверджує той факт, що інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу відбувається незалежним чином та доповнює інші методи лікування СНЗнФВ.

Табл. 1. Вплив дапагліфозину порівняно із плацебо на первинну комбіновану кінцеву точку при фонові терапії СН

	Дапагліфозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	386/2373 (16,3%)	502/2371 (21,2%)		0,74 (0,65; 0,85)	
Діуретики Так (n=4008) Ні (n=736)	358/2001 (17,9%) 28/372 (7,5%)	457/2007 (22,8%) 45/364 (12,4%)		0,76 (0,66; 0,87) 0,57 (0,36; 0,92)	0,27
АМР Так (n=3370) Ні (n=1374)	281/1696 (16,6%) 105/677 (15,5%)	361/1674 (21,6%) 141/697 (20,2%)		0,74 (0,63; 0,87) 0,74 (0,57; 0,95)	0,97
Дігоксин Так (n=887) Ні (n=3857)	98/445 (22,0%) 288/1928 (14,9%)	111/442 (25,1%) 391/1929 (20,3%)		0,86 (0,66; 1,13) 0,71 (0,61; 0,83)	0,21
ARNI Так (n=508) Ні (n=4236)	41/250 (16,4%) 345/2123 (16,3%)	56/258 (21,7%) 446/2113 (21,1%)		0,75 (0,50; 1,13) 0,74 (0,65; 0,86)	1,00
Івабрадин Так (n=228) Ні (n=4516)	24/119 (20,2%) 362/2254 (16,1%)	29/109 (26,6%) 473/2262 (20,9%)		0,73 (0,42; 1,25) 0,74 (0,65; 0,85)	0,94
іАПФ/БРА, цільова доза $< 50\%$ (n=2435) $\geq 50\%$ (n=1517)	199/1205 (16,5%) 109/794 (13,7%)	254/1230 (20,7%) 148/723 (20,5%)		0,78 (0,65; 0,94) 0,64 (0,50; 0,82)	0,21
ББ, цільова доза $< 50\%$ (n=2209) $\geq 50\%$ (n=2349)	189/1099 (17,2%) 172/1179 (14,6%)	255/1110 (23,0%) 227/1170 (19,4%)		0,71 (0,59; 0,86) 0,74 (0,61; 0,90)	0,76
АМР, цільова доза $< 50\%$ (n=417) $\geq 50\%$ (n=2953)	33/216 (15,3%) 248/1480 (16,8%)	42/201 (20,9%) 319/1473 (21,7%)		0,71 (0,45; 1,12) 0,74 (0,63; 0,88)	0,82
ІКД* Так (n=1242) Ні (n=3502)	114/622 (18,3%) 272/1751 (15,5%)	145/620 (23,4%) 357/1751 (20,4%)		0,77 (0,61; 0,99) 0,73 (0,63; 0,86)	0,73
СРТ** Так (n=354) Ні (n=4390)	35/190 (18,4%) 351/2183 (16,1%)	36/164 (22,0%) 466/2207 (21,1%)		0,85 (0,53; 1,36) 0,73 (0,64; 0,84)	0,58

Примітки: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора; ** СРТ з/без встановлення дефібрилятора.

Табл. 2. Вплив дапагліфозину порівняно із плацебо на СС-смерть при фонові терапії СН

	Дапагліфозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	227/2373 (9,6%)	273/2371 (11,5%)		0,82 (0,69; 0,98)	
Діуретики Так (n=4008) Ні (n=736)	211/2001 (10,5%) 16/372 (4,3%)	248/2007 (12,4%) 25/364 (6,9%)		0,85 (0,71; 1,02) 0,61 (0,32; 1,14)	0,32
АМР Так (n=3370) Ні (n=1374)	171/1696 (10,1%) 56/677 (8,3%)	207/1674 (12,4%) 66/697 (9,5%)		0,80 (0,66; 0,98) 0,87 (0,61; 1,24)	0,69
Дігоксин Так (n=887) Ні (n=3857)	54/445 (12,1%) 173/1928 (9,0%)	62/442 (14,0%) 211/1929 (10,9%)		0,84 (0,58; 1,21) 0,82 (0,67; 1,00)	0,89
ARNI Так (n=508) Ні (n=4236)	18/250 (7,2%) 209/2123 (9,8%)	21/258 (8,1%) 252/2113 (11,9%)		0,90 (0,48; 1,69) 0,82 (0,68; 0,98)	0,83
Івабрадин Так (n=228) Ні (n=4516)	14/119 (11,8%) 213/2254 (9,4%)	11/109 (10,1%) 262/2262 (11,6%)		1,20 (0,54; 2,65) 0,81 (0,67; 0,97)	0,36
іАПФ/БРА, цільова доза $< 50\%$ (n=2435) $\geq 50\%$ (n=1517)	120/1205 (10,0%) 61/794 (7,7%)	146/1230 (11,9%) 85/723 (11,8%)		0,84 (0,66; 1,07) 0,64 (0,46; 0,88)	0,19
ББ, цільова доза $< 50\%$ (n=2209) $\geq 50\%$ (n=2349)	120/1099 (10,9%) 90/1179 (7,6%)	144/1110 (13,0%) 119/1170 (10,2%)		0,83 (0,65; 1,06) 0,75 (0,57; 0,99)	0,60
АМР, цільова доза $< 50\%$ (n=417) $\geq 50\%$ (n=2953)	15/216 (6,9%) 156/1480 (10,5%)	15/201 (7,5%) 192/1473 (13,0%)		0,96 (0,47; 1,97) 0,79 (0,64; 0,98)	0,62
ІКД* Так (n=1242) Ні (n=3502)	59/622 (9,5%) 168/1751 (9,6%)	67/620 (10,8%) 206/1751 (11,8%)		0,90 (0,63; 1,28) 0,80 (0,66; 0,99)	0,64
СРТ** Так (n=354) Ні (n=4390)	19/190 (10,0%) 208/2183 (9,5%)	19/164 (11,6%) 254/2207 (11,5%)		0,89 (0,47; 1,68) 0,82 (0,68; 0,98)	0,86
іАПФ/БРА + ББ + АМР Так (n=2765) Ні (n=1979)	135/1401 (9,6%) 92/972 (9,5%)	174/1364 (12,8%) 99/1007 (9,8%)		0,74 (0,59; 0,93) 0,97 (0,73; 1,28)	0,14
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози Так (n=975) Ні (n=3769)	34/523 (6,5%) 193/1850 (10,4%)	49/452 (10,8%) 224/1919 (11,7%)		0,60 (0,39; 0,93) 0,89 (0,73; 1,08)	0,09
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + АМР Так (n=711) Ні (n=4033)	29/372 (7,8%) 198/2001 (9,9%)	40/339 (11,8%) 233/2032 (11,5%)		0,66 (0,41; 1,06) 0,86 (0,71; 1,04)	0,29
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + ІКД* Так (n=244) Ні (n=4500)	10/134 (7,5%) 217/2239 (9,7%)	13/110 (11,8%) 260/2261 (11,5%)		0,63 (0,28; 1,45) 0,83 (0,70; 1,00)	0,52
ARNI + ББ + АМР Так (n=332) Ні (n=4412)	8/161 (5,0%) 219/2212 (9,9%)	12/171 (7,0%) 261/2200 (11,9%)		0,67 (0,27; 1,66) 0,83 (0,69; 0,99)	0,73

Примітка: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора.

Спершу ці ліки вважалися ефективними лише щодо зниження рівня глюкози в межах терапії цукрового діабету 2-го типу. Однак висновки, отримані у дослідженні DAPA-HF, свідчать, що користь дапагліфозину спостерігалася як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і без нього, відповідно, не залежить від його глюкозознижувачого ефекту (McMurray et al., 2019).

Окрім того, були запропоновані різні теорії щодо механізмів дії дапагліфозину, зокрема діуретичного ефекту, збільшення ниркової секреції еритропоєтину, зменшення фіброзу міокарда, разом

із потенційним впливом на периферичну судинну систему, транспортери іонів, адипокіни та активність симпатичної нервової системи (Verma, McMurray, 2018). Також автори вивчали ефективність дапагліфозину відповідно до доз блокаторів РАС, ББ та АМР як фонового лікування. Було виявлено стабільну користь дапагліфозину незалежно від того, чи приймали пацієнти зазначені препарати у вищих ($\geq 50\%$ від цільової дози) чи нижчих ($< 50\%$) дозуваннях.

Апаратна терапія відіграє важливу роль у лікуванні СНзФВ, але дослідження, проведені у реальних умовах,

вказують на недостатнє використання медичних пристроїв у клінічній практиці (Marzec et al., 2017; Schrage et al., 2019). При аналізі ефекту дапагліфозину в осіб з ІКД та СРТ К.Ф. Docherty et al. (2020) виявили стійкі переваги для хворих обох підгруп, до того ж не було впливу фонові апаратної терапії щодо зміни відповіді пацієнтів на дапагліфозин.

Серед іншого, автори вивчали ефект дапагліфозину на додаток до лікування, що включало дигоксин. Адаже, за даними масштабного рандомізованого дослідження, дигоксин знижував

частоту госпіталізації при поєднанні з іАПФ у хворих на СНзФВ (Digitalis Investigation Group, 1997). Знову ж таки, дапагліфозин показав стійкий ефект незалежно від того, чи включала фонову терапію дигоксин чи ні.

Висновки

K.F. Docherty et al. (2020) провели ретроспективний аналіз ефекту дапагліфозину на тлі лікування такими препаратами, як діуретик, дигоксин, АМР, сакубітріл/валсартан, івабрадин, а також апаратної терапії ІКД та СРТ. Окрім того, було вивчено вплив дапагліфозину залежно від дози іАПФ/БРА, ББ та АМР (≥ 50 та $< 50\%$ від цільової). До того ж автори проаналізували первинну комбіновану кінцеву точку, що складалася з погіршення СН та СС-смерті.

Було виявлено, що додавання дапагліфозину до стандартних наявних схем лікування СН може значно поліпшити прогноз пацієнтів із СНзФВ за впливом на первинну комбіновану кінцеву точку і СС-смерть. Додавання дапагліфозину можна здійснювати на будь-якому етапі: як у хворих, що отримують лише ББ/іАПФ, так і ББ/іАПФ + АМР + ARNI.

Таким чином, були встановлені стійкі переваги дапагліфозину порівняно із плацебо щодо покращення прогнозу в пацієнтів із СНзФВ незалежно від фонові медикаментозної та апаратної терапії. Результати дослідження свідчать про те, що ефекти дапагліфозину доповнюють і підсилюють отримані при застосуванні стандартних методів лікування СНзФВ.

Підготувала **Олена Коробка**



Табл. 3. Вплив дапагліфозину порівняно із плацебо на первинну сукупну кінцеву точку при фоновій комбінованій терапії СН

	Дапагліфозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	220/1401 (15,7%)	502/2371 (21,2%)		0,74 (0,65; 0,85)	
іАПФ/БРА + ББ + АМР Так (n=2765) Ні (n=1979)	220/1401 (15,7%) 166/972 (17,1%)	285/1364 (20,9%) 217/1007 (21,6%)		0,72 (0,61; 0,86) 0,77 (0,63; 0,94)	0,64
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози Так (n=975) Ні (n=3769)	67/523 (12,8%) 319/1850 (17,2%)	86/452 (19,0%) 416/1919 (21,7%)		0,66 (0,48; 0,91) 0,77 (0,66; 0,89)	0,40
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + АМР Так (n=711) Ні (n=4033)	48/372 (12,9%) 338/2001 (16,9%)	62/339 (18,3%) 440/2032 (21,7%)		0,70 (0,48; 1,01) 0,75 (0,65; 0,87)	0,65
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + ІКД* Так (n=244) Ні (n=4500)	16/134 (11,9%) 370/2239 (16,5%)	26/110 (23,6%) 476/2261 (21,1%)		0,50 (0,27; 0,94) 0,76 (0,66; 0,87)	0,16
ARNI + ББ + АМР Так (n=332) Ні (n=4412)	23/161 (14,3%) 363/2212 (16,4%)	34/171 (19,9%) 468/2200 (21,3%)		0,70 (0,41; 1,19) 0,74 (0,65; 0,85)	0,86

Примітка: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора.

КАРДІОЛОГІЯ

ДАЙДЖЕСТ

Зміни міокарда лівого шлуночка у дітей на тлі безсимптомного або легкого перебігу COVID-19

Клінічні прояви COVID-19 у дітей порівняно з дорослими пацієнтами зазвичай сприймаються як менш тяжкі. D. Sirico et al. нещодавно провели дослідження, в якому мали на меті оцінити ураження серця у раніше здорових дітей із безсимптомним або легким перебігом інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2. Отримані результати опубліковані у виданні European Heart Journal (2021).

Методи та результати. Авторів дослідження проаналізували когорту із 53 педіатричних пацієнтів (55% чоловічої статі, середній вік – $7,5 \pm 4,7$ року), в яких був підтверджений діагноз SARS-CoV-2. COVID-19 у цій групі дітей перебігав безсимптомно або в легкій формі. Контрольну групу становили 32 здорові учасники, порівнянні за віком, статтю та площею поверхні тіла.

Пацієнтам проводили стандартну трансторакальну та спекл-трекінгову ехокардіографію принаймні через три місяці після встановлення діагнозу COVID-19. Фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) була в межах норми, але значно нижча у дітей із підтвердженим COVID-19 порівняно із групою контролю ($62,4 \pm 4,1\%$ vs $65,2 \pm 5,5\%$; $p=0,012$). Трикуспідальна кільцева плоска систолічна екскурсія ($20,1 \pm 3$ мм vs $19,8 \pm 3,4$ мм; $p=0,822$) та глобальний позовжний стрейн ЛШ ($-21,9 \pm 2,4\%$ vs $-22,6 \pm 2,5\%$; $p=0,208$) виявилися зіставними між двома групами.

Регіональний аналіз стрейну ЛШ показав значне зниження середньостінних сегментів ЛШ у учасників основної групи порівняно з контролем. Окрім того, у групі COVID-19 було 14 пацієнтів із регіональним піковим систолічним стрейном -16% (-2,5 Z-оцінки у здоровій когорті) принаймні у двох сегментах. У цих дітей не спостерігалось жодної різниці щодо симптомів та серологічних даних порівняно з іншими пацієнтами основної групи.

Висновки. Інфекція SARS-CoV-2 може впливати на деформацію ЛШ у 26% дітей незважаючи на безсимптомний або легкий перебіг хвороби. Потрібні подальші дії для перевірки зворотності цих змін та їх впливу на довгострокові результати.

За матеріалами www.academic.oup.com

Вплив пандемії COVID-19 на внутрішньолікарняну смертність від серцево-судинних захворювань

Пандемія COVID-19 призвела до підвищення рівня летальності як безпосередньо від COVID-19, так і через інші стани, зокрема серцево-судинні захворювання (ССЗ). Цьогоріч вчені прагнули дослідити надлишкову лікарняну смертність, не пов'язану з інфекцією COVID-19, за низкою ССЗ.

Методи та результати. Було проведено систематичний аналіз 15 досліджень, у яких вивчали рівень смертності серед пацієнтів, що були госпіталізовані з приводу ССЗ без інфекції SARS-CoV-2, порівняно з періодом поза пандемією COVID-19. Загалом науковці розглянули дані 27 421 хворого, що страждав на ССЗ. Середній рівень госпітальної летальності становив 10,4% (n=974) у групі COVID-19 та 5,7% (n=1026) – порівняння. При зіставленні з періодами поза пандемією об'єднаний коефіцієнт ризику (КР) продемонстрував збільшення внутрішньолікарняної смертності на 62% під час захворюваності на COVID-19: 95% довірчий інтервал (ДІ) склав 1,20-2,20 ($p=0,002$).

У дослідженнях, де фіксували зменшення кількості хворих на $> 50\%$, що прийшли на прийом до лікаря під час пандемії COVID-19, відзначали найбільше зростання рівня смертності порівняно з тими, в яких показник становив $< 50\%$ (КР 2,74; 95% ДІ 2,43-3,10) vs 1,21 (95% ДІ 1,07-1,37); $p<0,001$. Спостережувана підвищена летальність була послідовною при різних ССЗ ($p=0,74$ для взаємодії).

Висновки. Таким чином, внутрішньолікарняна смертність серед пацієнтів із ССЗ зросла порівняно із періодами поза пандемією, незалежно від супутньої інфекції COVID-19. Даний ефект був виразнішим у дослідженнях із найбільшим зниженням частоти госпіталізацій. Це свідчить про те, що, ймовірно, йдеться про когорту пацієнтів із найтяжчим перебігом ССЗ у зазначений період.

За матеріалами www.academic.oup.com