

Нова реальність: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як невід'ємний компонент сучасної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності

Л.Г. Воронков¹, Т.В. Чендей²

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, Україна

²Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

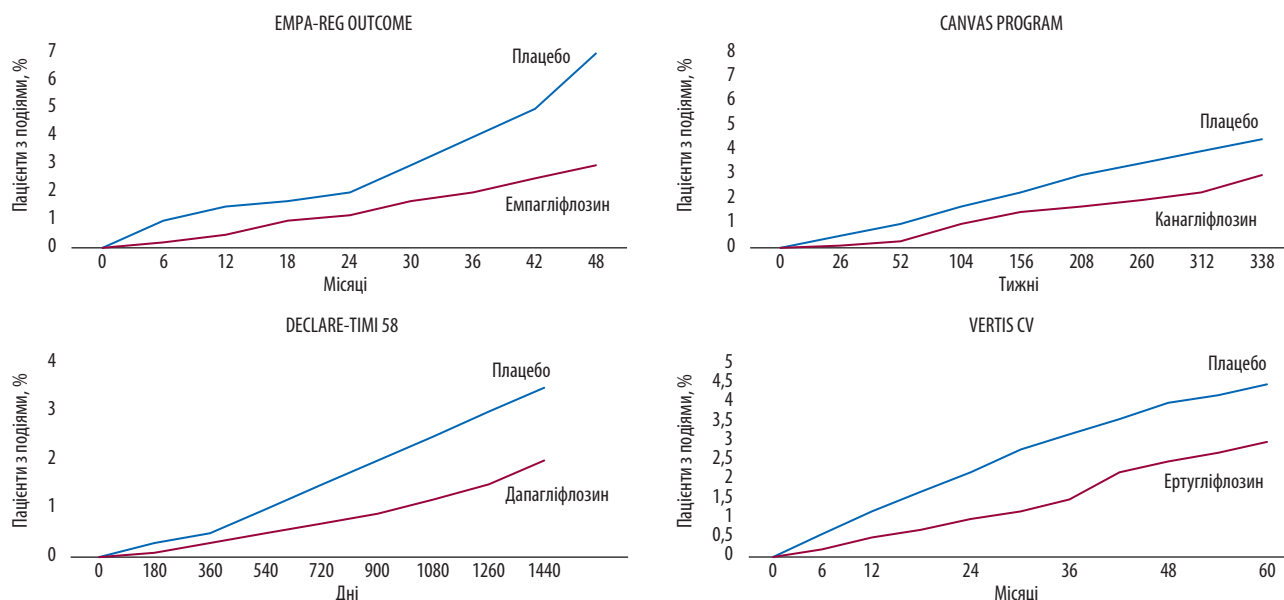
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу при серцевій недостатності: від винайдення — до клінічної практики

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) — антигіперглікемічні препарати, ініціальний механізм дії яких полягає у блокуванні реабсорбції до 50% глюкози у проксимальних канальцях, що призводить до глюкозурії та зниження концентрації глюкози у крові. І хоча ІНЗКТГ-2 на початку були апробовані як антигіперглікемічні препарати, ряд великомасштабних клінічних досліджень, а саме DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV та CANVAS PROGRAM, продемонстрували їх потужну терапевтичну дію щодо зниження частоти несприятливих серцево-судинних результатів, зокрема серцево-судинної смерті (ССС) і госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності (СН). При цьому дослідження EMPA-REG OUTCOME та VERTIS CV включали пацієнтів, які також мали атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ), а у дослідженнях DECLARE-TIMI 58 та CANVAS PROGRAM приймали участь пацієнти як з ССЗ, так і без них (рис. 1) [1–4]. Базуючись на цих даних, Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) включило ІНЗКТГ-2 у гайдлайн 2021 р. як засоби профілактики СН у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) [5].

Враховуючи кардіопротекторний ефект ІНЗКТГ-2, на сучасному етапі відкриваються нові можливості для лікування хронічної СН (ХСН). Так, результати рандомізованих клінічних досліджень демонструють, що ІНЗКТГ-2 здатні чинити істотний позитивний вплив на виживання та ризик виникнення декомпенсації у пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). У 2019 р. опубліковані результати міжнародного мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження DAPA-HF щодо оцінки впливу ІНЗКТГ-2 (дапагліфлозину) на частоту погіршення перебігу СН або ССС у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ), незалежно від статусу ЦД [6]. У дослідження включено 4744 дорослих пацієнти (вік ≥ 18 років) із СН II–IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (New York Heart Association — NYHA) та ФВ ЛШ $< 40\%$ протягом останніх 12 міс. Пацієнти отримували стандартну терапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), чи блокатором рецепторів ангіотензину (БРА) II, або інгібітором рецепторів ангіотензину і неперилізіну (іРАН) та блокаторами β -адренорецепторів, а також антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) у рекомендованих дозах за відсутності протипоказань або непереносимості. Учасники дослідження також мали концентрацію N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) ≥ 600 пг/мл (≥ 400 пг/мл, якщо пацієнт був госпіталізований з приводу СН протягом останніх 12 міс).

Усіх учасників рандомізовано на дві групи у співвідношенні 1:1: 1-ша група отримувала терапію дапагліфлозином у дозі 10 мг

Рисунок 1 Терапія ІНЗКТ-2 у пацієнтів із ЦД: ефект попередження маніфестації СН



1 раз на добу + стандартне лікування, 2-га — плацебо + стандартне лікування. Первинна комбінована кінцева точка включала епізоди погіршення перебігу СН (незаплановану госпіталізацію з приводу СН або терміновий візит із проведенням внутрішньовенної терапії СН) або ССС. Ключовою вторинною кінцевою точкою визначено комбінований показник, що включав госпіталізацію з приводу СН та ССС. Інші вторинні результати включали загальну кількість госпіталізацій з приводу СН (перша та повторна) та ССС, поліпшення/погіршення загального балу за шкалою оцінки симптомів за Канзаським опитувальником для хворих з кардіоміопатією (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — KCCQ) через 8 міс, ниркову кінцеву точку (що включала зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на $\geq 50\%$, розвиток термінальної стадії хвороби нирок або ниркову смерть), а також смерть від усіх причин.

Дапагліфозин отримували 2373, плацебо — 2371 пацієнт. Медіана тривалості спостереження становила 18,2 міс, максимально — 27,8 міс. У результаті дослідження DAPA-HF визначено, що значно нижча частота настання первинної кінцевої точки наявна серед пацієнтів, які отримували дапагліфозин, порівняно з групою плацебо (16,3 і 21,2% пацієнтів відповідно, відносний ризик (BP) 0,74; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,65–0,85; $p < 0,001$). На фоні прийому дапагліфозину ризик настання ССС або погіршення перебігу СН у вигляді госпіталізації з приводу СН, або терміновий візит із проведенням внутрішньовенної терапії СН при прийомі дапагліфозину знижувався на 26% (рис. 2а). Погіршення перебігу СН (незапланована госпіталізація або терміновий візит із проведенням внутрішньовенної терапії СН) відмічали у 10% пацієнтів в групі дапагліфозину і у 13,7% — в групі плацебо (BP 0,70; 95% ДІ 0,59–0,83), відповідно зниження відносного ризику становило 30% (рис. 2б). Смерть від серцево-судинних причин зафіксована у 9,6% пацієнтів, які отримували дапагліфозин, та 11,5% пацієнтів, які отримували плацебо (BP 0,82; 95% ДІ 0,69–0,98) відповідно зниження відносного ризику ССС становило 18% (рис. 2в). Дуже важливою вторинною кінцевою точкою дослідження була смерть від усіх причин, яка настала у 27,6 пацієнтів (11,6%) в групі дапагліфозину і 329 (13,9%) — в групі плацебо. Ризик настання смерті від усіх причин при прийомі дапагліфозину у пацієнтів із СНзНФ був на 17% нижчим, ніж при прийомі плацебо (BP 0,83; 95% ДІ 0,71–0,97) (рис. 2г).

Після проведення субаналізу визначено, що на тлі прийому дапагліфозину значно покращувалася якість життя пацієнтів. Відмічено зменшення вираженості симптомів СН: збільшення суми балів по KCCQ на ≥ 5 за період спостереження зареєстровано у 58,3% пацієнтів порівняно з 50,9% пацієнтів, що приймали плацебо ($p < 0,001$). Зміна балів KCCQ на ≥ 5 вважається клініч-

но значущим результатом. У свою чергу, в групі дапагліфозину відзначали меншу кількість пацієнтів, у яких виявлено збільшення вираженості симптомів захворювання — 25,3% порівняно з 32,9% пацієнтів в групі плацебо (BP 0,84; 95% ДІ 0,78–0,90; $p < 0,001$). Важливо відзначити, що ефективність дапагліфозину не залежала від статусу ЦД та базової комбінованої терапії СН [7].

Таким чином, на сьогодні іНЗКТГ-2 є такими самими базисними препаратами при лікуванні СНзНФ, як традиційна «трійка» нейрогуморальних антагоністів, і мають застосовуватися разом з ними в концепції «квадротерапії»: блокатори β -адренорецепторів, іАПФ/БРА/іРАН, АМКР та іНЗКТГ-2. Результати дослідження R.J.H. Miller та співавторів (2020) продемонстрували, що смертність пацієнтів із СНзНФ впродовж 1-го року залежить від призначеної терапії. Так, серед пацієнтів, які не отримували терапії нейрогуморальними антагоністами, смертність становила 17%, серед пацієнтів, які отримували терапію іАПФ та блокаторами β -адренорецепторів, — 9,4%, пацієнтів, які отримували терапію іАПФ + блокаторами β -адренорецепторів + АМКР, — 7% і найкращий показник виживання був у групі терапії сакубітрин/валсартан + блокатори β -адренорецепторів + АМКР + іНЗКТГ-2 — 4,7% [8].

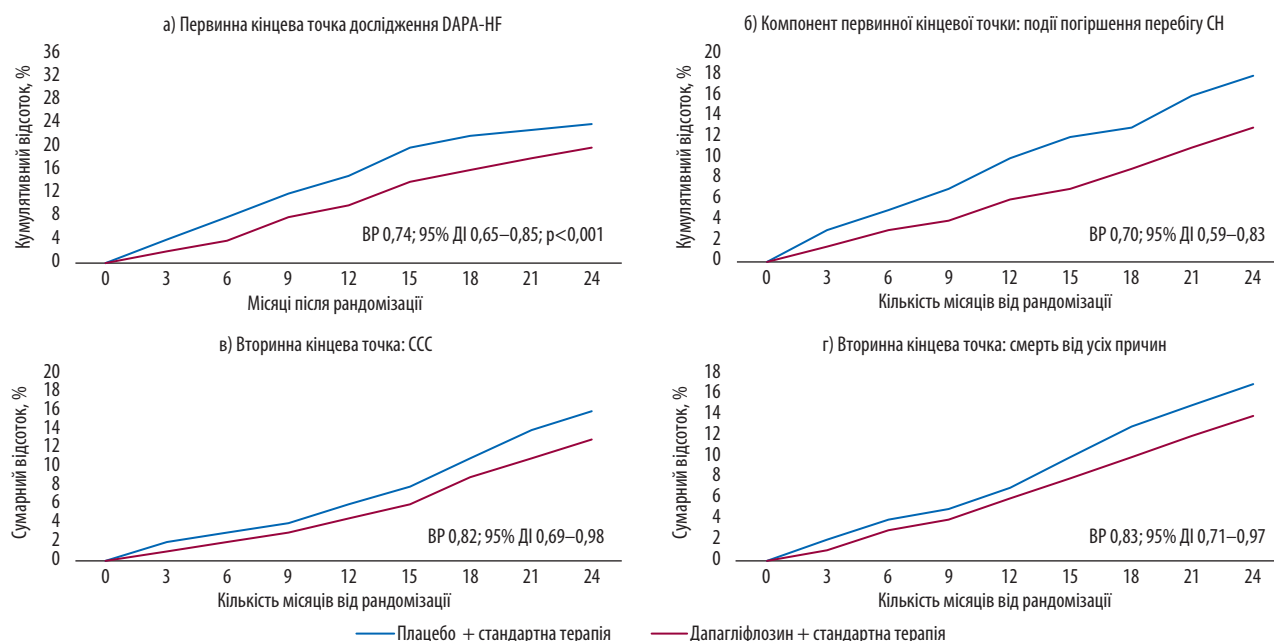
Дані літератури також свідчать, що додатковими перевагами дапагліфозину є те, що препарат не потребує титрування дози, не чинить вираженого впливу на артеріальний тиск, має помірну діуретичну дію без провокування електролітичних розладів та демонструє чітку, клінічно значущу нефропротекторну дію. Результати нещодавно опублікованого додаткового аналізу результатів дослідження DAPA-HF, в якому оцінювали вплив дапагліфозину на шлуночкові аритмії, реанімаційну зупинку серця та раптову смерть, продемонстрували, що застосування дапагліфозину знижувало ризик будь-якої серйозної шлуночкової аритмії, зупинки серця або раптової смерті [9].

Результати дослідження DAPA-HF стали підставою для схвалення Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) у 2020 р. дапагліфозину при лікуванні СНзНФ, а 11 серпня 2021 р. Державний експертний центр МОЗ України схвалив застосування дапагліфозину для лікування пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Досвід застосування дапагліфозину у пацієнтів із СН

Результати попередніх досліджень забезпечили клініцистів новим класом кардіопротекторних препаратів — іНЗКТГ-2, за-

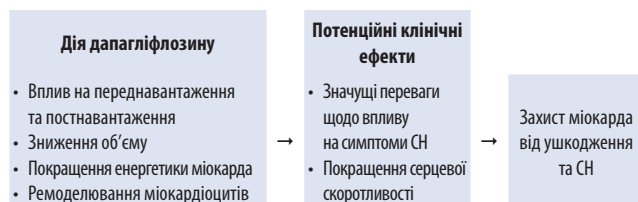
Рисунок 2 Результати дослідження DAPA-HF



стосування яких покращує прогноз пацієнтів з СНзНФВ. Однак важливо враховувати той факт, що іНЗКТГ-2 призначалися пацієнтам, які вже отримували оптимальну терапію нейрогуморальними агоністами, включно з іРАН, тобто ефект дапагліфлозину був додатковим. Відповідно, постає питання щодо оцінки сумарного ефекту одночасного застосування іРАН та іНЗКТГ-2 порівняно з базовим лікуванням. Так, в аналізі M. Vaduganathan та співавторів (2021) порівнювали ефективність повного базового фармакологічного лікування СН та стандартну терапію подвійною комбінацією іАПФ та блокаторами β -адренорецепторів на кінцеві точки СН. Результати цього аналізу продемонстрували, що порівняно з пацієнтами, які не отримували терапії (окрім терапії фуросемідом, дигоксином та калієм), чотириккомпонентне лікування у 55-річних пацієнтів зі ХСН забезпечує додатково 14,7 року життя без будь-яких кардіоваскулярних подій та додатково 17,7 року життя [10]. Якщо порівнювати повну базову терапію зі стандартною, то чотириккомпонентна терапія забезпечувала пацієнту додатково 6,3 року життя без будь-яких кардіоваскулярних подій та додатково 8,3 року життя. Таким чином, іНЗКТГ-2 підтвердили ефективність не лише в запобіганні розвитку та лікуванні СН, а й в покращенні прогнозу та якості життя пацієнтів із ХСН.

Відповідно до сучасних гайдлайнів оптимальна комбінована терапія ХСН передбачає обов'язкове застосування як мінімум 4 класів лікарських засобів: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокатори β -адренорецепторів, АМКР, іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин/емпагліфлозин) та діуретиків (за показаннями для контролю ознак затримки рідини). І якщо раніше передбачалося послідовне призначення спочатку блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та блокаторів β -адренорецепторів з поступовим титруванням дози, потім АМКР та іНЗКТГ-2, то на сучасному етапі рекомендації не диктують, в якій послідовності необхідно імплементувати кожний елемент лікування. Відповідно, терапію іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин/емпагліфлозин) можна вводити в терапевтичний режим одразу, що пояснюється ефективністю їх застосування, оскільки препарати цієї групи демонструють виражений рено- та кардіопротекторний ефект (рис. 3).

Рисунок 3 Потенційні кардіопротекторні механізми іНЗКТГ-2



Одним із ключових механізмів іНЗКТГ-2, що визначає їх ренопротекторний ефект, є вплив на гломерулярну фільтрацію. Так, за рахунок дії іНЗКТГ-2 відбувається не тільки реабсорбція глюкози, але і натрію, а в разі блокади НЗКТГ-2 — підвищення

концентрації натрію в первинній сечі, що викликає вплив на юктагломерулярний апарат на рівні дистального каналця. Усі ці ефекти зумовлюють активацію тубулогломерулярного зворотного зв'язку, який забезпечує захист клубочків від пошкодження та підтримує швидкість клубочкової фільтрації на сталому рівні. Ще одним важливим та унікальним механізмом іНЗКТГ-2 є його метаболічні ефекти, які характеризуються перемиканням метаболізму на «економний режим», тобто на режим голодування, збільшуючи утворення кетонових тіл, які є більш ефективним джерелом енергії, та активації механізмів аутофагії.

Таким чином, результати останніх досліджень відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із ХСН. Множинні ефекти іНЗКТГ-2 сприяють поліпшенню перебігу СН, знижуючи ризик госпіталізації з приводу СН та покращення якості і тривалості життя. іНЗКТГ-2 виявляють цілу низку прямих і опосередкованих кардіо- та ренопротекторних ефектів, які забезпечують ефективність їх застосування при ХСН. Результати сучасних досліджень демонструють, що терапія дапагліфлозином статистично значуще знижує відносний ризик погіршення перебігу СН та смерті від ССЗ, а також зменшує вираженість симптомів СН порівняно з плацебо при додаванні до стандартної терапії.

Список використаної літератури

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 377(21): 2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 380(4): 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al. (2020) Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 21: 1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E. et al. (2020) Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.*, 41(25): 2379–2392. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183.
- Miller R.J.H., Howlett J.G., Fine N.M. (2020) A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can. J. Cardiol.*, 37(4): 632–643. doi: 10.1016/j.cjca.2020.12.028.
- Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S. et al. (2021) Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur. Heart J.*, 42(36): 3727–3738. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.
- Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S. et al. (2020) 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*, 396(10244): 121–128. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

Відомості про авторів:

Воронков Леонід Георгійович — доктор медичних наук, професор, керівник відділу серцевої недостатності Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Чендей Тарас Васильович — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Чендей Тарас Васильович
88000, Ужгород, вул. Університетська, 14

Information about the authors:

Voronkov Leonid G. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Heart Failure Department of the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», Kyiv, Ukraine.

Chendei Taras V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine.

Address for correspondence:

Taras Chendei
88000, Uzhhorod, Universitetska str., 14

Надійшла до редакції/Received: 18.10.2021

Прийнято до друку/Accepted: 20.10.2021

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Які ефекти виявляють іНЗКТГ-2?
 - ☐ кардіопротекторні
 - ☐ гепатопротекторні
 - ☐ ренопротекторні
 - ☐ нейропротекторні
2. Визначте додаткові переваги дапагліфлозину:
 - ☐ не потребує титрування дози
 - ☐ не чинить вираженого впливу на артеріальний тиск
 - ☐ помірна діуретична дія
 - ☐ не провокує електролітні розлади
 - ☐ всі відповіді правильні
3. В якому дослідженні оцінювали ефективність застосування дапагліфлозину в лікуванні СНзНФВ?
 - ☐ DAPA-HF
 - ☐ DPP
 - ☐ VERIFY
 - ☐ ISCHEMIA
4. Визначте препарати, показані при квадротерапії СН:
 - ☐ блокатори β -адренорецепторів
 - ☐ іАПФ/БРА/іРАН
 - ☐ АМКР
 - ☐ іНЗКТ-2
 - ☐ всі відповіді правильні
5. У 2020 р. FDA та ЕМА схвалили застосування дапагліфлозину при лікуванні:
 - ☐ СНзНФВ
 - ☐ артеріальної гіпертензії
 - ☐ хронічної хвороби нирок
 - ☐ гіпотиреозу
6. Визначте потенційні кардіопротекторні ефекти дапагліфлозину:
 - ☐ вплив на переднавантаження та постнавантаження
 - ☐ зниження об'єму
 - ☐ покращення енергетики міокарда
 - ☐ ремоделювання міокардіоцитів
 - ☐ всі відповіді правильні
7. Тубулогломерулярний зворотний зв'язок забезпечує:
 - ☐ утворення кетонових тіл
 - ☐ захист клубочків від пошкодження та підтримку швидкості клубочкової фільтрації на сталому рівні
 - ☐ активацію аутофагії
 - ☐ всі відповіді правильні
8. Визначте препарати групи іНЗКТГ-2:
 - ☐ ацетилсаліцилова кислота
 - ☐ еналаприл
 - ☐ валсартан
 - ☐ дапагліфлозин

Для отримання сертифіката дайте відповідь
на тестові запитання в режимі on-line
на сайті журналу
www.umj.com.ua
або надішліть ксерокопію сторінок
з відповідями разом з контактною
інформацією за адресою:
01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

ПІБ _____
Поштова адреса: індекс _____
область _____
район _____
місто _____
вулиця _____
будинок _____
квартира _____
Телефон _____
E-mail _____