

ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ та ЄДИНИЙ ІНЗКТГ2, що знижує ризик СС та загальної смертності у дорослих пацієнтів з СНзНФВ^{1,2*}

ЗБЕРЕЖІТЬ САМЕ ЖИТТЯ, зниживши ризик смерті у пацієнтів з СНзНФВ²

ЗНИЖЕННЯ ВІДНОСНОГО РИЗИКУ:

Загальна смертність²

на
17%

СС-смертність²

на
18%

Госпіталізація з приводу СН²

на
30%

Зображення ілюстрацій пацієнтів.

* Зниження відносного ризику СС смерті і загальної смертності було доведено за допомогою регресійної моделі Кокса: BP (95% ДІ) 0,82 (0,49-0,98); BP (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 із зниженою фракцією викиду; ІНЗКТГ2 – інгібітор натрійзалежного транспортера глюкози 2 типу; СС – серцево-судинна; СН – серцева недостатність.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (далагліфозин). UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії РП, не обмежений 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 (далагліфозин): **Сила:** діюча речовина: далагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг далагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на далагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакогепатетична група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). 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 вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із 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 далагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні далагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суффонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчої дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза далагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HE далагліфозин 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 залежно від функції нирок та віку 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 часто побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки далагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідав відомому профілю безпеки далагліфозину. Для корекції гілікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування далагліфозину для лікування серцевої недостатності у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії далагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до погіршення зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів із дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням далагліфозину, 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 привести до розвитку зменшення об'єму міокардіального рідкого (наприклад, завершення шлуночко-нишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму міокардіального рідкого. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його підозрі пацієнтам слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід припинити, лікування далагліфозин можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати далагліфозин 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 післяопераційної або урологічної інфекції слід припинити застосування далагліфозину. При підозрі на гангрену Фурнье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування далагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Дітям та ефективність далагліфозину для дітей віком від 0 до 18 років на цей час ще не встановлено. **Упаковка:** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. Регістраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії не обмежений з 30.11.2018. **Рестраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії не обмежений з 30.11.18.**

* 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. Це 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 АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (звершити увагу на відомий вам за факсимілією) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нас цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://reporting.astrazeneca.com/content/WebSiteFeedback/Globa/286-globalreporting.com/ua/ua/home.html/Ukraine>. Проїжджайте за посиланням та дотримуйтесь інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сміт Праксових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

©ФОРКСІГА™ – торгова марка компанії АстраЗенка. © AstraZeneca 2013-2021.

Вплив дапагліфлозину на симптоми, функціональний статус та якість життя пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

Вступ

Пацієнти із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) мають високий ризик прогресування захворювання, що призводить до клінічного погіршення, повторних госпіталізацій та смерті [1]. У цих пацієнтів також наявний значний тягар виснажливих симптомів, які впливають на їх повсякденну активність та якість життя. Важливо відзначити, що деякі методи лікування СНзНФВ (наприклад блокатори β -адренорецепторів), які позитивно впливають на рівень смертності та частоту госпіталізацій, не покращують стан здоров'я пацієнтів; таким чином, існує значна незадоволена потреба в додаткових ефективних методах лікування, які б не лише покращували прогноз щодо клінічних наслідків, але й зменшували тягар симптомів і фізичні обмеження, а також поліпшували якість життя пацієнтів [2]. Фактично поліпшення стану здоров'я пацієнтів (що включає тягар симптомів, фізичні обмеження та якість життя) є ключовою метою лікування СН, все більше визнається практичними рекомендаціями та визнається як важливий результат регуляторними організаціями [3–5].

У плацебо-контрольованому дослідженні DAPA-HF («Дапагліфлозин та профілактика несприятливих наслідків при серцевій недостатності») інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфлозин, на додаток до іншої рекомендованої терапії, знижував ризик смерті та госпіталізації, асоційованих з СН, та зменшував вираженість симптомів у 4744 пацієнтів із СНзНФВ [6]. У поточному аналізі прагнули досягти наступних цілей: 1) оцінити, чи впливає дапагліфлозин на клінічні наслідки в дослідженні DAPA-HF залежно від ступеня симптоматичних порушень на початку дослідження та 2) вивчити вплив дапагліфлозину на показники стану здоров'я, що оцінювали за різними шкалами KCCQ, — валідованого самостійно заповнюваного опитувальника, що дозволяє кількісно виразити пов'язані з СН симптоми, функціональний статус та якість життя.

Методи

Дані, на які спираються результати, описані в цій статті, можуть бути отримані відповідно до політики загального доступу до даних компанії «AstraZeneca» [7]. DAPA-HF — рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, в якому оцінювали ефективність та безпеку дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо при додаванні до стандартної терапії СНзНФВ. Дизайн, вихідні дані та основні результати дослідження вже опубліковані [8]. Етичні комітети всіх 410 центрів із 20 країн світу, які брали участь у дослідженні, затвердили протокол, і всі пацієнти дали письмову інформовану згоду.

Учасники дослідження

Чоловіки та жінки віком ≥ 18 років із СН мали право на участь у дослідженні, якщо належали до функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) $\geq II$, мали фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $\leq 40\%$ та отримували оптимальну фармакологічну і девайсну терапію СН. Крім того, концентрація N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) в учасників мала становити ≥ 600 пг/

мл (≥ 400 пг/мл у разі госпіталізації у зв'язку з СН протягом попередніх 12 міс). У пацієнтів із фібриляцією або тріпотінням передсердь концентрація NT-proBNP повинна була становити ≥ 900 пг/мл незалежно від анамнезу госпіталізації з приводу СН. Основні критерії виключення: симптоми артеріальної гіпотензії або систолічний артеріальний тиск (АТ) < 95 мм рт. ст., розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м² (або швидке зниження функції нирок), цукровий діабет (ЦД) 1-го типу та інші стани, які з високою ймовірністю перешкождали б участі пацієнта в дослідженні або сильно скорочували тривалість життя пацієнтів. Повний список критеріїв виключення наведено у статті, де описується дизайн дослідження [9].

Процедури в рамках дослідження

Після надання інформованої згоди пацієнтами з 1-го візиту починали період скринінгу, який тривав 14 днів, під час якого перевіряли критерії включення та виключення в дослідження. 2-й візит був візитом рандомізації, під час якого проводили стратифікацію за діагнозом ЦД 2-го типу (визначали як наявний діагноз або рівень глікозильованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)). Після рандомізації контрольні візити відбувалися через 14; 60; 120; 240 та 360 днів, після цього через кожні 4 міс. Візит незабаром після рандомізації (14 днів) включений для оцінки функції нирок та АТ (а також симптомів артеріальної гіпотензії); цей візит допускався також для корекції вихідної діуретичної чи іншої другорядної терапії. У разі несподіваного різкого зниження рШКФ, гіповолемії або артеріальної гіпотензії (або щоб уникнути цих станів) допускали зниження дози (< 5 мг/добу дапагліфлозину або плацебо) або тимчасове припинення терапії досліджуваним препаратом; проте після цього в усіх можливих випадках заохочувалося підвищення дози (або повторна ініціація терапії).

Клінічні наслідки

Первинним результатом дослідження був комбінований показник, що об'єднував епізоди погіршення перебігу СН (госпіталізація у зв'язку з СН або невідкладний візит до клініки у зв'язку з СН), або серцево-судинна смерть, залежно від того, що наставало раніше. Додатковими клінічними наслідками, які оцінювали, були госпіталізація у зв'язку з СН або серцево-судинна смерть, погіршення перебігу СН (госпіталізація або невідкладний візит до клініки у зв'язку з СН), госпіталізація у зв'язку з СН, серцево-судинна смерть або смерть з будь-якої причини.

KCCQ

Опитувальник KCCQ пацієнти заповнювали в електронному вигляді без допомоги персоналу медичного закладу при рандомізації, через 4 та 8 міс. KCCQ — самозаповнюваний інструмент оцінки, який складається з 23 пунктів, що дозволяє кількісно оцінити специфічні для СН симптоми (частоту, тяжкість та нещодавні зміни), фізичну активність, якість життя та соціальну активність у попередні 2 тиж. Загальний показник симптомів (total symptom score — TSS) кількісно визначає їх частоту та тяжкість, клінічний сумарний показник (clinical summary score — CSS) включає фізичні шкали фізичної активності та симптомів, а загальний сумарний показник (overall summary score — OSS) виводиться із загального показника симптомів, фізичної активності, якості життя та соціального функціонування. Для кожної шкали незалежно встановлюються достовірність, відтворюваність, сприйнятливості та інтерпретованість. Бали переводили в діапа-

За матеріалами: Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. et al. (2020) Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*, 141(2): 90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

зон від 0 до 100, де вищі показники відображають кращий стан здоров'я [10].

Статистичний аналіз

Пацієнти були розділені на 3 підгрупи на підставі терцилів вихідного показника KCCQ-TSS (шкала KCCQ, попередньо визначена як вторинна кінцева точка): (i) $\leq 65,6$, (ii) $65,7-87,5$ та (iii) $>87,5$ балів. Вихідні характеристики узагальнювали як середнє та стандартне відхилення, медіана, міжквартильний діапазон чи відсоток. Для порівняння тенденцій у різних категоріях KCCQ використовували за переробкою Кьюзика критерій Вілкоксона для тенденцій [11]. Частоту серцево-судинної смерті та погіршення СН для різних терцилів KCCQ-TSS (незалежно від призначеного лікування) розраховували і порівнювали, використовуючи метод Каплана — Майєра.

Для порівняння ефектів дапагліфозину та плацебо оцінені клінічні наслідки для різних терцилів за KCCQ-TSS, дані про час до події оцінювали за допомогою методу Каплана — Майєра і використовували моделі пропорційного ризику за Коксом, стратифіковані залежно від наявності/відсутності ЦД, госпіталізації у зв'язку з СН і групою лікування як фіксованих ефектів, для розрахунку коефіцієнту ризику (КР), 95% довірчого інтервалу (ДІ) та двосторонніх значень величини p .

Проаналізовано різницю між групами лікування в середньому значенні показників KCCQ-TSS, CSS і OSS через 4 і 8 міс у пацієнтів, що вижили, використовуючи змішану модель повторних вимірювань, та оцінено середні відмінності за методом найменших квадратів між групами лікування після корекції на вихідні значення KCCQ. Проведено аналіз даних пацієнтів, які відповідали на терапію, оцінюючи частку пацієнтів з погіршенням та клінічно значущим поліпшенням за KCCQ через 8 міс. Використовували встановлені, клінічно значущі пороги значень KCCQ: ≥ 5 (незначні), ≥ 10 (помірні) та ≥ 15 балів (виражені) зміни для всіх аналізів даних пацієнтів, які відповідали на терапію за KCCQ [12]. Частку пацієнтів, які демонстрували відповідь на лікування, порівнювали між тими, хто отримував дапагліфозин і плацебо, використовуючи множинну підстановку пропущених значень KCCQ.

Відношення шансів (ВШ) для оцінки відмінностей між групами лікування та відповідні 95% ДІ та двосторонні величини p розраховували на основі моделей логістичної регресії (які включали групу лікування, стратифікаційну змінну (ЦД 2-го типу при рандомізації) та вихідне значення KCCQ); у моделях використовували дані, що замінюють пропущені значення KCCQ, та комбінували оцінки, використовуючи правила Рубіна. Пропущені дані підставляли, використовуючи припущення про випадково пропущені дані та модель зіставлення на основі передбаченого середнього показника пропущених даних, метод повністю умовної специфікації, згідно з MI (Multiple imputation, множина підстановка) — процедурою програми «SAS» (заява про повністю умовну специфікацію).

Модель підстановки даних включала групу лікування, стратифікацію при рандомізації залежно від статусу ЦД 2-го типу, показників KCCQ на вихідному рівні, через 4 та 8 міс, а також дискретну змінну, що представляє кількість подій, пов'язаних із СН (0; 1; ≥ 2), в інтервалі від рандомізації до 4 міс та від 4 до 8 міс. Клінічні випадки пацієнтів з летальним кінцем розглядали як без поліпшень під час аналізу даних щодо поліпшення стану або як з погіршенням у ході аналізу даних щодо погіршення стану. У пацієнтів із вихідним занадто високим, щоб відчувати поліпшення з урахуванням певного порогу, показником KCCQ (наприклад вихідний показник ≥ 95 балів для порогу 5 балів), поліпшенням вважалось, якщо показник залишався високим (тобто ≥ 95 балів) через 8 міс. Аналогічно у пацієнтів, у яких вихідний показник KCCQ був занадто низьким, щоб відчувати погіршення стану, були визначені як погіршення стану за умови, що цей показник залишався низьким через 8 міс від початку дослідження. Кількість пацієнтів, які потребують лікування, на одного вилікуваного (number needed to treat — NNT) разом із відповідними 95% ДІ розраховували за методом, описаним R. Bender (2001) [13].

Усі аналізи проводили з використанням програмного забезпечення «STATA» версія 15,1 («College Station», Техас, США) та

«SAS» версія 9,4 («SAS Institute», Північна Кароліна, США). Значення $p=0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати

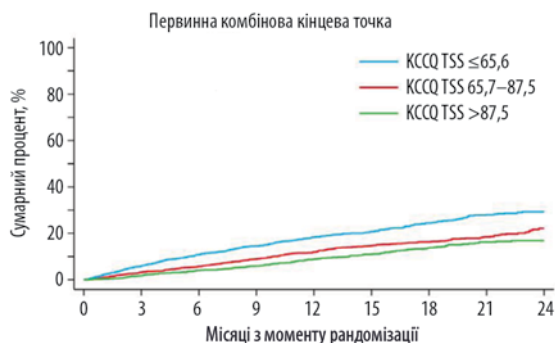
Характеристика пацієнтів

Загалом 4443 пацієнти (93,7% усієї популяції учасників дослідження) мали дані KCCQ на початковому етапі. Відзначалися деякі незначні відмінності між пацієнтами з/без наявності показників KCCQ-TSS на початку дослідження, хоча більшість клінічних характеристик були подібними. Пацієнти, рандомізовані до групи дапагліфозину та плацебо, були рівномірно розподілені серед тих, хто мав і у кого були відсутні показники KCCQ-TSS на початку дослідження. Не виявлено також відмінностей у клінічних наслідках між пацієнтами з наявністю значень KCCQ-TSS при рандомізації та їх відсутності. З них у 4141 пацієнта (89,7% з пацієнтів, що вижили) проводили оцінку за KCCQ через 4 міс (для 130 дані KCCQ відсутні через смерть, 473 — через інші причини, окрім смерті) і у 3955 (88,3% пацієнтів, що вижили) проводили оцінку за KCCQ через 8 міс (для 257 дані KCCQ відсутні через смерть, для 532 — з інших причин). Частка пацієнтів із відсутніми даними KCCQ була подібною в групі дапагліфозину та плацебо через 4 та 8 міс (89,9 та 89,6%; 88,7 та 87,6% відповідно). Медіана KCCQ-TSS становила 77,1 (міжквартильний діапазон 58,3–91,7). Кількість і частка пацієнтів, які складали різні терцилі за KCCQ-TSS, наведені в таблиці. Порівняно з учасниками з високими вихідними показниками KCCQ-TSS ті, у кого показники були нижчі, були молодшого віку, серед них було більше жінок, осіб європеоїдної раси та учасників, набраних у дослідження в Європі, Північній та Південній Америці (і менше учасників з Азії — спостереження також зроблене в попередніх міжнародних дослідженнях стосовно СНзНФВ) [14]. Вони також мали вищий індекс маси тіла, рівень натрійуретичного пептиду (brain natriuretic peptide — BNP), нижчий рівень рШКФ (див. таблицю) і вищу ймовірність ФК III/IV за NYHA, ніж класу II, вищу ймовірність ЦД 2-го типу та фібриляції передсердь. Щодо базової терапії СН, пацієнти з нижчим вихідним KCCQ-TSS частіше отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та діуретики. Вихідний рівень призначення інгібіторів рецепторів ангіотензину і непрализину (ІПАН) загалом був низьким, але подібним до різних вікових груп. Частка пацієнтів, яким встановлювали імплантовані серцеві пристрої, в цілому була подібною для різних підгруп з KCCQ-TSS.

Клінічні наслідки

У пацієнтів із нижчим вихідним KCCQ-TSS була вищою частота серцево-судинної смерті і погіршення перебігу СН (25,0; 17,3 і 13,6% у пацієнтів з різними терціями за KCCQ-TSS $\leq 65,6$; $65,7-87,5$ та $>87,5$ відповідно; $p<0,001$). У моделях пропорційного ризику за Коксом пацієнти із нижчими вихідними показниками KCCQ-TSS мали вищий ризик серцево-судинної смерті або по-

Рисунок 1 Час до першої події серцево-судинної смерті або погіршення перебігу СН за терціями KCCQ-TSS при рандомізації



Кількість пацієнтів в групі ризику

KCCQ TSS $\leq 65,6$	1487	1395	1306	1247	1152	934	697	380	140
KCCQ TSS $65,7-87,5$	1564	1512	1469	1410	1302	1022	785	431	153
KCCQ TSS $>87,5$	1392	1365	1331	1300	1214	925	652	341	116

Терциль $>87,5$: референсний; терциль $65,7-87,5$: КР 1,30 (95% ДІ 1,08–1,56), $p=0,006$; терциль $\leq 65,6$: КР 1,93 (95% ДІ 1,62–2,30), $p<0,001$.

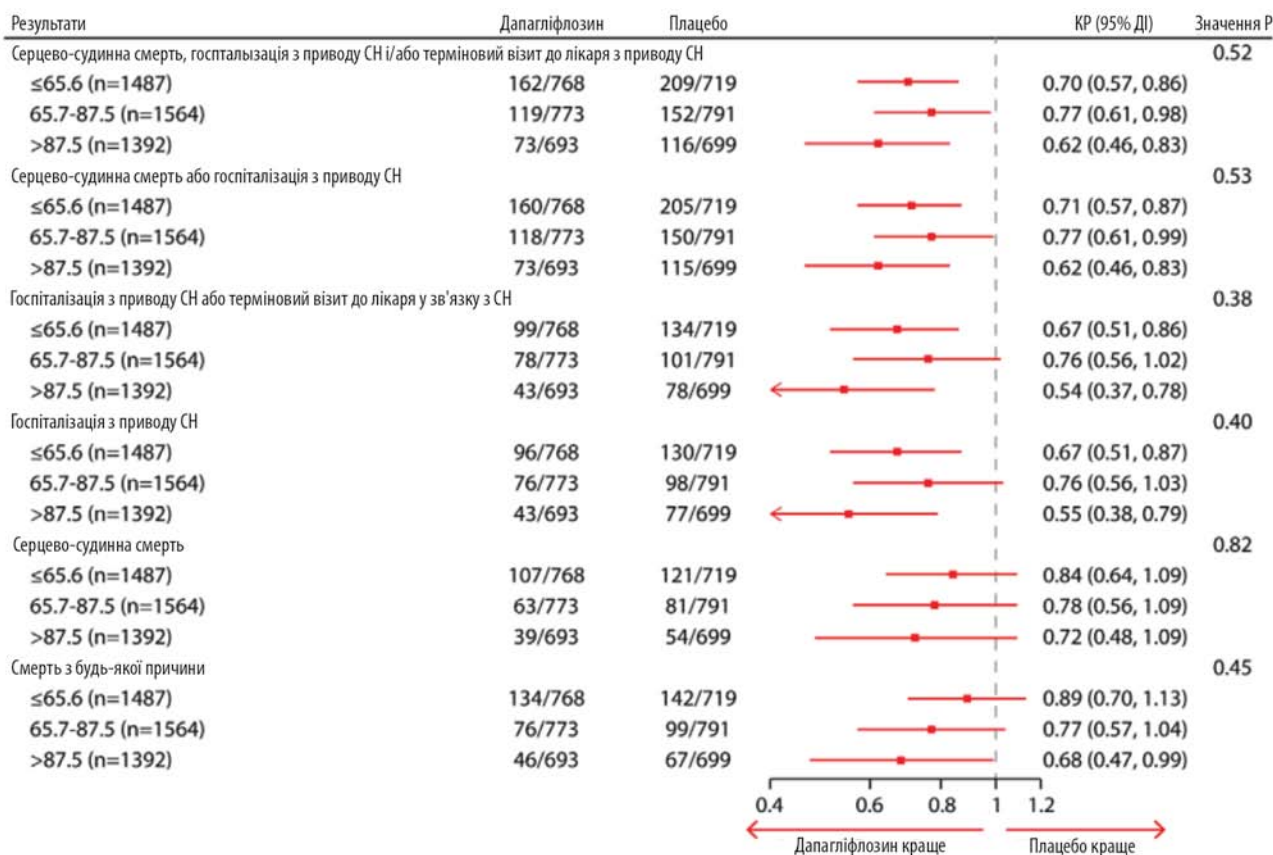
Таблиця Вихідні характеристики популяції учасників дослідження, які заповнили KCCQ

Вихідна характеристика популяції учасників дослідження					
Показник	KCCQ-TSS у вихідний момент				p
	1-й терциль n=1487	2-й терциль n=1564	3-й терциль n=1392	Всього n=4443	
Вік, роки	65,8 (11,0)	66,4 (10,5)	66,8 (10,5)	66,3 (10,7)	0,007
Стать:					<0,001
жінки	414 (27,8%)	344 (22,0%)	233 (16,7%)	991 (22,3%)	
чоловіки	1073 (72,2%)	1220 (78,0%)	1159 (83,3%)	3452 (77,7%)	
Расова приналежність:					<0,001
монголоїдна	183 (12,3%)	349 (22,3%)	455 (32,7%)	987 (22,2%)	
негроїдна	100 (6,7%)	59 (3,8%)	52 (3,7%)	211 (4,7%)	
європеїдна	1175 (79,0%)	1141 (73,0%)	864 (62,1%)	3180 (71,6%)	
інші	29 (2,0%)	15 (1,0%)	21 (1,5%)	65 (1,5%)	
Географічний регіон:					<0,001
Азія/Тихоокеанський	180 (12,1%)	342 (21,9%)	447 (32,1%)	969 (21,8%)	
Європа	803 (54,0%)	750 (48,0%)	511 (36,7%)	2064 (46,5%)	
Північна Америка	226 (15,2%)	222 (14,2%)	196 (14,1%)	644 (14,5%)	
Південна Америка	278 (18,7%)	250 (16,0%)	238 (17,1%)	766 (17,2%)	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	121.5 (16,1)	121.4 (16,3)	122.6 (16,4)	121.8 (16,3)	0,102
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	73.9 (10,1)	73.3 (10,4)	73.5 (10,9)	73.5 (10,5)	0,151
Пульс, уд./хв	72,7 (12,1)	71,0 (11,4)	70,4 (11,4)	71,4 (11,7)	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м²	29,8 (6,6)	28,0 (5,6)	27,0 (5,2)	28,3 (5,9)	<0,001
Креатинін, мг/дл	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,007
pШКФ, мл/хв/1,73 м²	64,2 (19,1)	65,9 (19,2)	66,9 (19,2)	65,7 (19,2)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1716,2 (964,03274,7)	1389,0 (827,82517,9)	1291,6 (798,92172,4)	1432,0 (855,12635,7)	<0,001
Основна причина СН:					0,034
ішемічна	865 (58,2%)	886 (56,6%)	755 (54,2%)	2506 (56,4%)	
неішемічна	497 (33,4%)	565 (36,1%)	518 (37,2%)	1580 (35,6%)	
невідома	125 (8,4%)	113 (7,2%)	119 (8,5%)	357 (8,0%)	
ФВ ЛШ, %	31,2 (6,8)	31,0 (6,8)	31,0 (6,7)	31,1 (6,8)	0,184
Клас за NYHA:					<0,001
II	745 (50,1%)	1108 (70,8%)	1139 (81,8%)	2992 (67,3%)	
III	724 (48,7%)	443 (28,3%)	242 (17,4%)	1409 (31,7%)	
IV	18 (1,2%)	13 (0,8%)	11 (0,8%)	42 (0,9%)	
KCCQ-TSS	51,0 (40,658,3)	79,2 (72,483,3)	97,9 (92,7100,0)	77,1 (58,391,7)	<0,001
Артеріальна гіпертензія	1185 (79,7%)	1144 (73,1%)	995 (71,5%)	3324 (74,8%)	<0,001
ЦД 2-го типу в анамнезі	683 (45,9%)	618 (39,5%)	567 (40,7%)	1868 (42,0%)	0,004
Фібриляція передсердь в анамнезі	654 (44,0%)	575 (36,8%)	493 (35,4%)	1722 (38,8%)	<0,001
Попередня госпіталізація з приводу СН	710 (47,8%)	739 (47,3%)	677 (48,6%)	2126 (47,9%)	0,642
Перенесений інфаркт міокарда	678 (45,6%)	694 (44,4%)	605 (43,5%)	1977 (44,5%)	0,249
ЧКВ в анамнезі	476 (32,0%)	547 (35,0%)	511 (36,7%)	1534 (34,5%)	0,008
АКШ в анамнезі	253 (17,0%)	281 (18,0%)	225 (16,2%)	759 (17,1%)	0,56
iАПФ	818 (55,0%)	887 (56,7%)	781 (56,1%)	2486 (56,0%)	0,544
БРА	413 (27,8%)	428 (27,4%)	371 (26,7%)	1212 (27,3%)	0,501
ІРАН	170 (11,4%)	168 (10,7%)	152 (10,9%)	490 (11,0%)	0,654
Діуретики	1430 (96,2%)	1470 (94,0%)	1260 (90,5%)	4160 (93,6%)	<0,001
Дигоксин	297 (20,0%)	287 (18,4%)	233 (16,7%)	817 (18,4%)	0,025
Блокатори β-адренорецепторів	1432 (96,3%)	1506 (96,3%)	1336 (96,0%)	4274 (96,2%)	0,653
Агоністи мінералокортикоїдних рецепторів	1098 (73,8%)	1118 (71,5%)	933 (67,0%)	3149 (70,9%)	<0,001
Антитромбоцитарні препарати	774 (52,1%)	862 (55,1%)	781 (56,1%)	2417 (54,4%)	0,028
Антикоагулянти	674 (45,3%)	642 (41,0%)	567 (40,7%)	1883 (42,4%)	0,012
Статини	985 (66,2%)	1054 (67,4%)	944 (67,8%)	2983 (67,1%)	0,366
ІКД	302 (20,3%)	336 (21,5%)	283 (20,3%)	921 (20,7%)	0,975
ЕКС-ІКД	94 (6,3%)	96 (6,1%)	90 (6,5%)	280 (6,3%)	0,879
Кардіостимулятор (ЕКС або ЕКС-ІКД)	117 (7,9%)	119 (7,6%)	107 (7,7%)	343 (7,7%)	0,852
ІХС або ЕКС-ІКД в анамнезі	396 (26,6%)	432 (27,6%)	373 (26,8%)	1201 (27,0%)	0,910

Дані представлені як середнє (SD), медіана (міжквартильний діапазон) або кількість (%).

iАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЕКС-ІКД — електрокардіостимулятор з функцією кардіоверсії-дефібриляції; ЕКС — електрокардіостимулятор з функцією серцевої ресинхронізуючої терапії; ІКД — імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ЧКВ — через-шкірне коронарне втручання.

Рисунок 2 Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на клінічні події за терцилями KCCQ-TSS на вихідному рівні



гіршення СН: терциль >87,5: референсний терциль 65,787,5: КР 1,30 (95% ДІ 1,08–1,56); $p=0,006$; терциль ≤65,6: КР 1,93 (95% ДІ 1,62–2,30); $p<0,001$ (рис. 1).

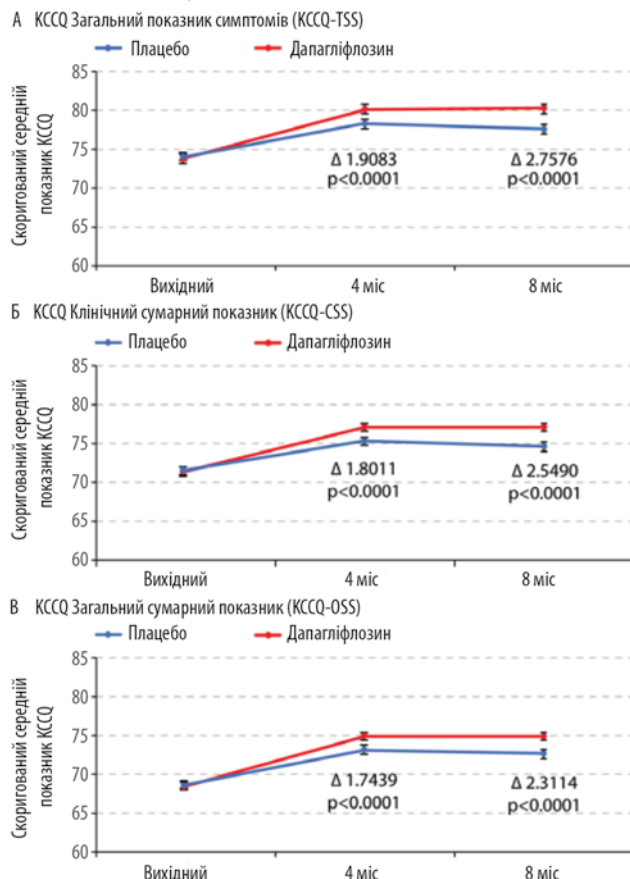
Вплив дапагліфозину на низку клінічних наслідків узагальнено на рис. 2. Дапагліфозин знижував частоту первинної кінцевої точки, серцево-судинної смерті або погіршення СН, для всього діапазону показників KCCQ-TSS, без ознак гетерогенності ефекту лікування; у пацієнтів з кожного терцилю відмічали статистично значущі поліпшення: КР 0,70 (95% ДІ 0,57–0,86), 0,77 (95% ДІ 0,61–0,98) та 0,62 (95% ДІ 0,46–0,83) відповідно; p для гетерогенності = 0,52. Подібні результати відмічено для серцево-судинної смерті або госпіталізації у зв'язку з СН, подій погіршення перебігу СН, госпіталізації у зв'язку з СН, серцево-судинної смерті і смерті з будь-якої причини (див. рис. 2; значення p для гетерогенності не є статистично значущими).

Результати з оцінки стану здоров'я

Середні зміни KCCQ-TSS, CSS та OSS представлені на рис. 3. У пацієнтів, які отримували дапагліфозин, відзначали помірне, але статистично значуще поліпшення середніх показників KCCQ-TSS, CSS та OSS через 4 міс (на 1,9; 1,8 та 1,7 бала вище порівняно з плацебо; $p<0,0001$ для всіх). Ці відмінності між дапагліфозином і плацебо зростали з часом, відповідні середні відмінності через 8 міс становили 2,8; 2,5 та 2,3 бала на користь дапагліфозину порівняно з плацебо ($p<0,0001$ для всіх).

Результати аналізу даних пацієнтів із відповіддю на лікування показано на рис. 4 (А–Е). Клінічно значуще погіршення — зниження ≥ 5 балів у KCCQ-TSS виявлено у меншій частки пацієнтів, які отримували дапагліфозин: 25,3 порівняно з 32,9%; ВШ 0,84 (95% ДІ 0,78–0,90); $p<0,0001$; у більшій частки пацієнтів, які отримували дапагліфозин, відзначалося як мінімум незначне (58,3 порівняно з 50,9%), помірне (54,5 порівняно з 47,6%) або виражене (54,0 порівняно з 48,2%) поліпшення: ВШ 1,15 (95% ДІ 1,08–1,23), 1,15 (95% ДІ 1,08–1,22), 1,14 (95% ДІ 1,07–1,22) відповідно; NNT 14 (95% ДІ 10–23), 15 (95% ДІ 11–25) та 18 (95% ДІ 12–35) відповідно; $p<0,0001$ для всіх; див. рис. 4 А, Б). Для KCCQ-CSS та OSS отримано подібні результати (див. рис. 4 В–Е).

Рисунок 3 Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на показники KCCQ протягом 8 міс



Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на середні показники: А) KCCQ-TSS, Б) KCCQ-CSS та В) KCCQ-OSS протягом 8 міс лікування. Аналіз включає пацієнтів, які живі на момент оцінки за KCCQ (включно 4 і 8 міс).

Обговорення

У представленому дослідженні, в якому оцінювали заздалегідь визначені показники стану здоров'я, використовуючи KCCQ у дослідженні DAPA-HF, лікування дапагліфлозином знижувало ризик всіх ключових клінічних подій, включаючи первинну комбіновану кінцеву точку: серцево-судинну смерть або погіршення перебігу СН, а також її компонентів, подібною мірою у всьому діапазоні показників KCCQ у вихідний момент, що свідчить про те, що позитивний ефект дапагліфлозину на наслідки СН не залежить від ступеня порушення стану здоров'я у вихідний момент. Крім того, дапагліфлозин статистично значуще поліпшував показники KCCQ-TSS, CSS та OSS (які в сукупності характеризують симптоми, якість життя і фізичне та соціальне функціонування), і ці ефекти з часом зростали. Зрештою у статистично значущої частки пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, відзначали клінічно значуще погіршення, а у статистично значущої більшості відзначали як мінімум незначне, помірне або виражене клінічно значуще поліпшення стану здоров'я. Ці ефекти були значущими, NNT коливався від 12 до 18 через 8 міс лікування.

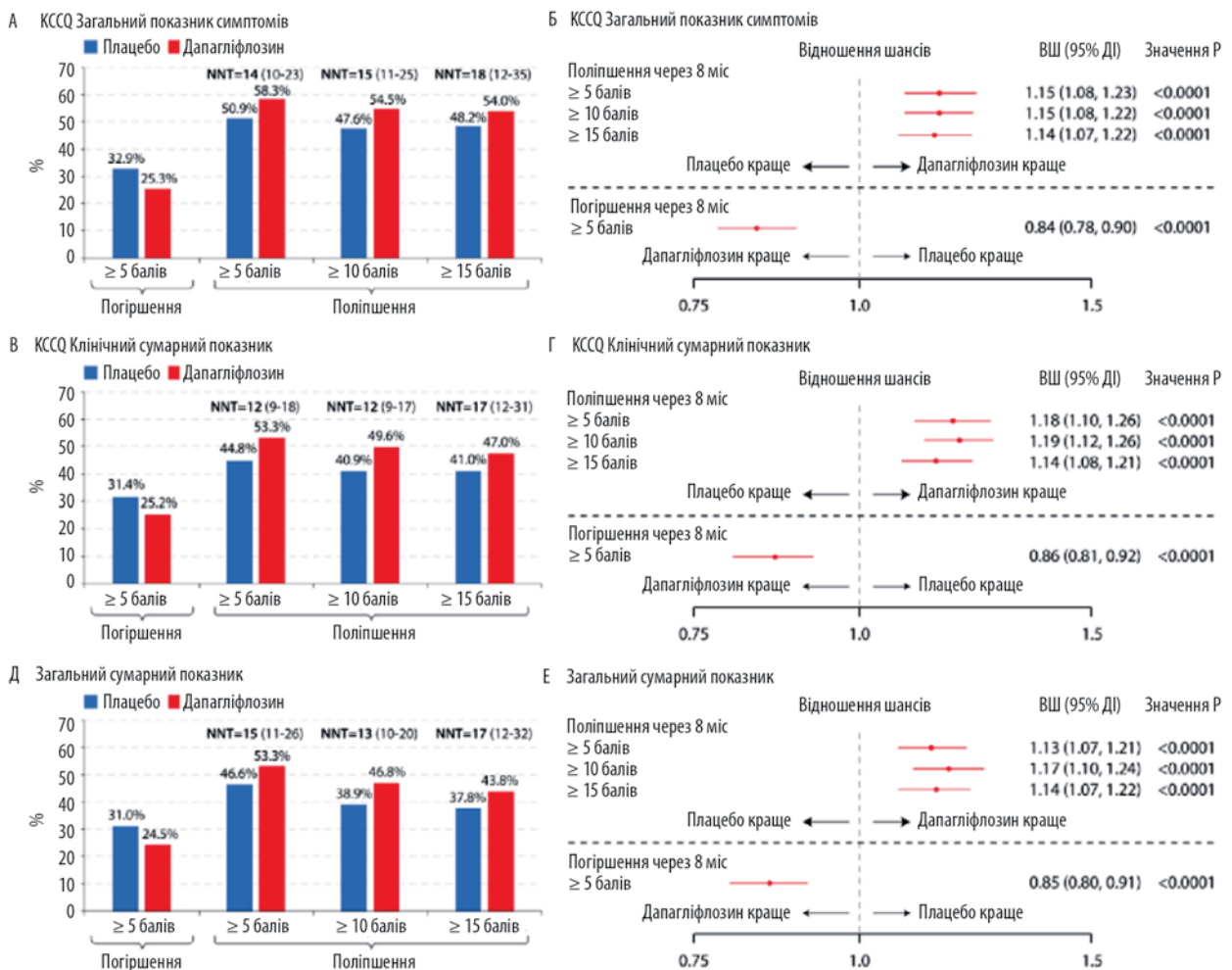
Отримані результати дозволяють зробити ряд важливих висновків. По-перше, аналізи клінічних наслідків за підгрупами із різними вихідними показниками KCCQ-TSS не демонструють гетерогенності щодо користі дапагліфлозину залежно від величини вихідних симптоматичних порушень. Раніше опубліковані заздалегідь визначені аналізи підгруп первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть або погіршення СН) свідчили про те, що користь дапагліфлозину може бути більш вираже-

на у пацієнтів з II класом за NYHA порівняно з класами III–IV [6]. Однак клас за NYHA хоч і є важливим з прогностичної точки зору, він являє собою більш суб'єктивну, довільну і не орієнтовану на пацієнта оцінку тягаря симптомів, а враховуючи даний звіт, спостереження, проведені в попередньому аналізі за підгрупами залежно від класу за NYHA, ймовірно, є випадковим результатом.

По-друге, отримані результати значно розширюють описаний раніше вплив дапагліфлозину на стан здоров'я, що оцінюється за допомогою KCCQ, у пацієнтів із СНзНФВ. У дослідженні DEFINE-HF («Вплив дапагліфлозину на біомаркери, симптоми та функціональний статус пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду»), рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з вибіркою помірного розміру, яке проводили в 26 центрах у США, дапагліфлозин також демонстрував сприятливу дію на декілька шкал KCCQ — зі злегка більш вищими середніми відмінностями на користь дапагліфлозину порівняно з плацебо (наприклад 4,8 бала для KCCQ-TSS), ніж у дослідженні DAPA-HF, але схожими з результатами аналізів даних у пацієнтів із відповіддю та показниками NNT (тобто NNT, що дорівнює 10, для поліпшення на 5 балів або більше в KCCQ-OSS), після 12 тиж лікування [15].

Отримані в поточному дослідженні результати підтверджують цю позитивну дію на симптоми, функціональний статус та якість життя у значно більшому міжнародному дослідженні з більшою тривалістю спостереження і можливістю оцінки впливу дапагліфлозину на клінічні результати для різних діапазонів значень KCCQ на вихідному рівні. Разом результати досліджень DEFINE-HF і DAPA-HF доповнюють один одного і свід-

Рисунок 4 Аналіз даних пацієнтів щодо відповіді на лікування для клінічно значущих змін в KCCQ через 8 міс при лікуванні дапагліфлозином порівняно з плацебо



Аналізи даних пацієнтів щодо відповіді на терапію, для клінічно значущих змін в (А і Б) KCCQ-TSS, (В і Г) KCCQ-CSS та (Д і Е) KCCQ-OSS при лікуванні дапагліфлозином порівняно з плацебо через 8 міс. Випадки смерті розцінювалися як відсутність поліпшення або як погіршення (при розрахунках поліпшення і погіршення відповідно).

чать, що дапагліфлозин статистично значуще поліпшує стан здоров'я, асоційований з СН, згідно з оцінкою за KCCQ, при цьому ефект проявляється на початку та зберігається у довгостроковій перспективі.

По-третє, величина покращення оцінки KCCQ, яку виявлено при терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо в дослідженні DAPA-HF, перевищує показники для інших ефективних методів лікування СНзНФВ. Наприклад, у дослідженні SHIFT («Лікування систолічної серцевої недостатності інгібітором І_f-каналів івабрадином») застосування івабрадину приводило до середнього поліпшення оцінки KCCQ-OSS на 2,4 бала, і до середнього поліпшення оцінки KCCQ-CSS на 1,8 бала, після 12 міс лікування [16]. У дослідженні PARADIGM-HF («Перспективне порівняння ІРАН [інгібітора рецепторів ангіотензину-неприлізину] та ІАПФ [інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту] для визначення впливу на загальну смертність і захворюваність СН») застосування сакубітрілу/валсартану привело до поліпшення у KCCQ-OSS та KCCQ-CSS, що становило 1,3 та 0,9 бала відповідно порівняно з еналаприлом, після 8 міс лікування (хоча вихідну оцінку KCCQ не проводили, що ускладнює інтерпретацію результатів) [17]. У дослідженні HF-ACTION («Серцева недостатність: контрольоване дослідження з вивчення наслідків при фізичному навантаженні») лікувальна фізкультура при СНзНФВ зумовлювала поліпшення KCCQ-OSS на 1,9 бала [18]. У дослідженні MADIT-CRT (багатоцентрове дослідження імплантації автоматичного дефібрилятора із серцевою ресинхронізуючою терапією) у пацієнтів із СНзНФВ і подовженням інтервалу QRS серцева ресинхронізаційна терапія зумовлювала поліпшення за KCCQ-TSS, CSS та OSS на 2,0; 2,0 та 2,4 бала відповідно у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса і не викликала значного покращення за KCCQ у пацієнтів без блокади лівої ніжки пучка Гіса [19]. Важливо зазначити, що порівняння середніх відмінностей у оцінці за KCCQ між групами адекватно не відображали клінічно значущі зміни в окремих пацієнтів (оскільки ефекти у великих вибірках усереднені). Тому, з клінічної точки зору, інформативнішими є аналізи даних пацієнтів з відповіддю на лікування, у яких оцінюється частка пацієнтів з клінічно значущими змінами (погіршення або поліпшення за KCCQ). Хоча аналізи даних пацієнтів з відповіддю на лікування раніше проводили рідко, величина поліпшення (включаючи NNT) у разі терапії дапагліфлозином при аналізах даних пацієнтів з відповіддю на лікування у дослідженні DAPA-HF також демонструє переваги порівняно з раніше отриманими результатами [16, 17]. Важливо також зазначити, що NNT для клінічно значущого поліпшення за KCCQ, що відмічено у дослідженні DAPA-HF, слід інтерпретувати з урахуванням порівняння пацієнтів, які отримували дапагліфлозин та плацебо (у яких також відзначалося поліпшення стану здоров'я, що узгоджується з «ефективністю плацебо», які спостерігаються у нашому дослідженні, у дослідженні DEFINE-HF з дапагліфлозином і в плацебо контрольованих дослідженнях інших препаратів для лікування СНзНФВ) [16]. Враховуючи важливість зменшення тягаря симптомів і функціональних обмежень, а також те, що поліпшення якості життя — ключова мета лікування при СН, яку підкреслюють клінічні рекомендації та нормативні організації, наші висновки забезпечують додаткову підтримку дапагліфлозину як нового препарату для лікування пацієнтів із СНзНФВ.

Результати представленого дослідження слід розглядати, враховуючи деякі потенційні обмеження. Оцінка клінічних наслідків (серцево-судинна смерть та погіршення перебігу СН) за терцілями значень KCCQ-TSS на вихідному рівні була апостеріорною. Кількість пацієнтів негроїдної раси була порівняно незначною, проте подібною до інших міжнародних досліджень СНзНФВ. У незначній частці пацієнтів дані KCCQ були відсутні. Як і в інших дослідженнях, заздалегідь обрані критерії включення і виключення зменшать кількість зарахованих у дослідження госпіталізованих пацієнтів та інших пацієнтів з дуже високим ризиком. Ці обмеження можуть впливати на використання отриманих результатів у ширшій популяції пацієнтів.

Висновок

У дослідженні DAPA-HF лікування дапагліфлозином знижувало смертність та частоту госпіталізації у зв'язку з СН при різних вихідних показниках KCCQ і зменшувало вираженість симптомів, поліпшувало функціональний статус та якість життя пацієнтів із СНзНФВ. Крім того, дапагліфлозин достовірно збільшував частку пацієнтів з незначним, помірним або вираженим поліпшенням стану здоров'я; ці ефекти були клінічно значущими.



Список використаної літератури

- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. (2011) Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.*, 8: 30–41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- Reddy P., Dunn A.B. (2000) The effect of beta-blockers on health-related quality of life in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*, 20: 679–689. doi: 10.1592/phco.20.7.679.35178.
- Lewis E.F., Johnson P.A., Johnson W. et al. (2001) Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.*, 20: 1016–1024. doi: 10.1016/S1053-2498(01)00298-4.
- Tsevat J., Weeks J.C., Guadagnoli E. et al. (1994) Using health-related quality-of-life information: clinical encounters, clinical trials, and health policy. *J Gen Intern Med.*, 9: 576–582. doi: 10.1007/bf02599287.
- US-FDA (2019) Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/treatment-heart-failure-endpoints-drug-development-guidance-industry>).
- 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.*, 381: 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- AstraZeneca (2019) AstraZeneca Clinical Trials — Disclosure Commitment (<https://astrazenecagrouptrials.pharmam.com/ST/Submission/Disclosure>).
- McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. (2019) DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 1402–1411. doi: 10.1002/ehf.1548.
- McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. (2019) DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 665–675. doi: 10.1002/ehf.1432.
- Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R. et al. (2000) Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 35: 1245–1255. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00531-3.
- Cuzick J.A. (1985) Wilcoxon-type test for trend. *Stat. Med.*, 4: 87–90. doi: 10.1002/sim.4780040112.
- Spertus J., Peterson E., Conard M.W. et al. (2005) Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am. Heart J.*, 150: 707–715. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
- Bender R. (2001) Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control. Clin. Trials*, 22: 102–110. doi: 10.1016/S0197-2456(00)00134-3.
- Dewan P., Jhund P.S., Shen L. et al. (2019) Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 577–587. doi: 10.1002/ehf.1347.
- Nassif M.E., Windsor S.L., Tang F. et al. (2019) Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*, 140: 1463–1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. (2011) Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur. Heart J.*, 32: 2395–2404. doi: 10.1093/eurheartj/ehr343.
- Lewis E.F., Claggett B.L., McMurray J.J.V. et al. (2017) Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ. Heart Fail.*, 10: e003430. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- Flynn K.E., Piña I.L., Whellan D.J. et al. (2009) Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 301: 1451–1459. doi: 10.1001/jama.2009.457.
- Veazie P.J., Noyes K., Li Q. et al. (2012) Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60: 1940–1944. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.054.