

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3919

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Резолюция совета экспертов

Терещенко С.Н.^{1,2}, Шестакова М.В.³, Агеев Ф.Т.¹, Галстян Г.Р.³, Галевич А.С.⁴, Глезер М.Г.⁵, Жиров И.В.^{1,2}, Карпов Ю.А.¹, Кобалава Ж.Д.⁶, Мацкеплишвили С.Т.⁷

Ключевые слова: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, исследование DAPA-HF, дапаглифлозин.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
izhirov@mail.ru

Отношения и деятельность. Совет Экспертов прошел при поддержке компании АстраЗенека.

¹ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр эндокринологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁶ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России, Москва; ⁷Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Шестакова М.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-5057-127X, Агеев Ф.Т. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Галстян Г.Р. — д.м.н., профессор, и.о. директора, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Галевич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М.Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Жиров И.В.* — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, г.н.с., ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Мацкеплишвили С.Т. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-5670-167X.

KCCQ — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NNT — number need to treat, число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения события, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New York Heart Association, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонист рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БАБ — β-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Рукопись получена 15.05.2020

Рецензия получена 22.05.2020

Принята к публикации 25.05.2020



Для цитирования: Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., Галстян Г.Р., Галевич А.С., Глезер М.Г., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Мацкеплишвили С.Т. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3919. doi:10.15829/1560-4071-2020-3919

Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement

Tereshchenko S.N.^{1,2}, Shestakova M.V.³, Ageev F.T.¹, Galstyan G.R.³, Galyavich A.S.⁴, Glezer M.G.⁵, Zhirov I.V.^{1,2}, Karpov Yu.A.¹, Kobalava Zh.D.⁶, Matskeplishvili S.T.⁷

Key words: heart failure with reduced ejection fraction, DAPA-HF trial, dapagliflozin.

Relationships and Activities. The Council of Experts was supported by AstraZeneca.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Moscow; ³National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁶Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁷Medical Research and Educational Center. Moscow State University, Moscow, Russia.

Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Shestakova M.V. ORCID: 0000-0002-5057-127X, Ageev F.T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Galstyan G.R.

ORCID: 0000-0001-6581-4521, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M.G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Zhirov I.V.* ORCID: 0000-0002-4066-2661, Karpov Yu.A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh.D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Matskeplishvili S.T. ORCID: 0000-0002-5670-167X.

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 25.05.2020

For citation: Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Matskeplishvili S.T. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3919. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3919

В ноябре 2019г в Москве состоялось совещание совета экспертов, на котором обсуждались результаты клинического исследования DAPA-HF, посвященного оценке эффективности дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка [1-3].

Дапаглифлозин относится к группе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), применяется для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа и для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска [4]. Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения риска госпитализаций по причине ХСН у пациентов с СД 2 типа была установлена в клиническом исследовании DECLARE TIMI 58. DAPA-HF является первым клиническим исследованием, в котором дапаглифлозин, препарат группы иНГЛТ-2, назначался не с целью коррекции СД, а для лечения ХСНнФВ, для которой существует высокая потребность в новых эффективных средствах лечения.

На совещании обсуждались вопросы, касающиеся актуальных проблем лечения пациентов с ХСН, а также результаты исследования DAPA-HF, посвященного изучению эффектов дапаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и события, характеризующие ухудшение течения СН у пациентов с ХСНнФВ [1-3].

1. Сердечная недостаточность в России и в мире

Распространённость СН со сниженной фракцией выброса

Согласно одному из определений сердечная недостаточность является клиническим синдромом, характеризующимся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки ног и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. Примерно половина пациентов с ХСН характеризуется сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% [5]. Пациенты со сниженной ФВЛЖ характеризуются более плохим прогнозом течения заболевания в сравнении с пациентами с нормальной фракцией выброса [6]. В целом, на данный момент не существует терапии, излечивающей ХСН. В прошлом, по результатам Фрамингемского исследования, годовичная летальность таких пациентов составляла ~20-30%,

5-летняя — ~50% [7]. ХСН преимущественно наблюдается у пожилых. Так, у взрослых до 70 лет её распространенность составляет порядка 1-2%, среди лиц старше 70 лет распространённость ХСН возрастает до 10% и более. С учетом постепенного “старения” населения в будущем ожидается лишь увеличение численности пациентов с ХСН, которых по некоторым расчетам в мире насчитывается не менее 23 млн человек [7, 8].

В Российской Федерации (РФ) по последним данным распространенность ХСН составляет ~10%, при этом до 4,1% приходится на III-IV функциональные классы (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA). С учетом современной демографической ситуации в РФ ожидается, что численность пациентов с ХСН может составлять ~15 млн человек. Следует отметить, что ~65% пациентов с ХСН старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года. Среди пациентов с ХСН доминируют женщины, на которых приходится ~72% всех страдающих ХСН. Доля пациентов со сниженной ФВЛЖ среди всех пациентов с ХСН в РФ по последним данным может составлять от 26 до 46% в зависимости от рассматриваемой популяции [5].

Стандартная терапия и ее ограничения

Современные подходы к лечению ХСН направлены на достижение следующих целей: профилактика развития ХСН, предотвращение трансформации бессимптомной в симптомную ХСН, устранение симптомов ХСН, замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение качества жизни пациентов, уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [5]. Для достижения этих целей пациентам назначается комбинированная терапия, представленная следующими основными классами препаратов: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), β-адреноблокаторами (БАБ), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), диуретиками. К особенностям терапии ХСН можно отнести необходимость титрации дозы почти всех применяемых групп препаратов и контроль за состоянием пациента с целью коррекции принимаемых доз. К самым распространенным побочным эффектам, возникающим на фоне стандартной терапии ХСН, можно отнести гипотонию (иАПФ, АРА, АРНИ, БАБ, диуретики), брадикардию (БАБ), гиповолемию (диуретики), гинекомастию или аменорею (спиронолактон), гиперкалиемию (иАПФ, АРНИ, АМКР). Возникновение нежелательных явлений устраняется временной отменой препаратов или сни-

жением их дозы, что может негативно сказаться на прогнозе таких пациентов [5]. Важно отметить распространенность негативного влияния препаратов для лечения ХСН на функцию почек, т.к. наличие сниженной функции почек является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН наравне с тяжестью ХСН и ФВЛЖ [5].

Эффективность современных подходов к лечению ХСН в РФ характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню — еще 11%, в целом, в течение года повторно госпитализируются ~60% пациентов [9]. Данные исследований 2000-х годов свидетельствовали, что годовичная летальность пациентов с ХСН составляла от 6 до 12% [5]. По последним данным, общая смертность пациентов с ХСН в РФ составляет ~6%, что выше популяционной в 10 раз (отношение шансов (ОШ)=10,1, $p<0,0001$) [5]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I-II ФК составляет ~7,8 года, среди пациентов с ХСН III-IV ФК средняя продолжительность жизни — 4,8 года. Смертность пациентов с клинически выраженной ХСН составляет ~12% в год [10].

2. Механизм действия иНГЛТ-2

Механизм действия данной группы препаратов связан с блокадой натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). НГЛТ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках начального отдела проксимального канальца нефрона и отвечает за реабсорбцию глюкозы из просвета почечных канальцев. У пациентов с СД 2 типа реабсорбция глюкозы продолжается, несмотря на гипергликемию. Дапаглифлозин является лекарственным препаратом из группы иНГЛТ-2 и ранее предназначался лишь для лечения СД 2 типа в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Дапаглифлозин уменьшает реабсорбцию глюкозы, повышает её выделение с мочой, что ведет к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Дапаглифлозин не оказывает влияния на продукцию эндогенной глюкозы в ответ на вызванную им гипогликемию. Применение сопровождается слабым диуретическим и транзиторным натрийуретическим эффектами [4].

Благоприятное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему и почки могут быть объяснены как глюкозурией (отрицательный баланс калорий, снижение объема жировой ткани, включая эпикардальный жир, уменьшение глюкозотоксичности, снижение концентрации маркеров воспаления и фиброза в плазме, урикозурии, сдвига кардиоренального метаболизма от окисления жирных кислот и глюкозы к использованию кетонных тел), так и натрийурезом (уменьшение объема плазмы, пред- и постнагрузки

на сердце, снижение артериального давления и жесткости артериальной стенки, восстановление тубулогломерулярной обратной связи, уменьшение интрагломерулярного давления и клубочковой гиперfiltrации) [11].

3. Дизайн исследования

В исследовании DAPA-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) сравнивали эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со стабильным течением ХСНнФВ в дополнение к стандартной комбинированной терапии заболевания, при этом диагноз СД имели лишь 42% участников. В исследовании приняли участие 4744 пациента с медианой наблюдения 18,2 мес. (диапазон 0-27,8 мес.) [1-3].

В исследование включались пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным не менее 2 мес. назад документированным диагнозом симптоматической СНнФВ (ФК NYHA II-IV), ФВЛЖ $\leq 40\%$, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >600 пг/мл (или в случае госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 мес. NT-proBNP ≥ 400 пг/мл), пациенты должны были получать базовую стандартную терапию ХСНнФВ. Основные критерии исключения — СД 1 типа, симптомы гипотонии или систолическое артериальное давление <95 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м².

Из наиболее важных характеристик участников исследования DAPA-HF можно отметить, что средний возраст участников составил 66 лет, участники из восточной Европы и России составили 33,8% от всей популяции, 68% участников имели II ФК, 32% — III ФК и 1% — IV ФК, средний уровень ФВЛЖ составил 31%, медиана уровня NT-proBNP составила 1437 пг/мл, среднее систолическое/диастолическое артериальное давление — 122/74 мм рт.ст., ишемическая этиология СН имела у 56% участников. Из сопутствующих заболеваний преобладала артериальная гипертензия (74% участников), инфаркт миокарда (44%) и СД 2 типа (42%). Фибрилляцию предсердий в анамнезе имели ~40% участников. Средняя расчетная СКФ (pСКФ) составила 66 мл/мин/1,73 м², доля участников с pСКФ <60 мл/мин/1,73 м² составила 41%. Распределение пациентов в зависимости от базовой терапии приведено в таблице 1 [1].

Характеристики пациентов, принявших участие в исследовании DAPA-HF близки характеристикам пациентов в РФ. Отличия наблюдаются при сравнении фоновой терапии: в исследовании DAPA-HF частота назначения БАБ составила 96%, АМКР — 71%, в российской клинической практике частота назначения этих препаратов несколько ниже — 65% и 19,3%, соответственно, однако необходимо отметить, что отечественные данные касаются лишь пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA [5].



**Оберегая
сердца**
Бесшовная помощь

Бесшовная помощь –

это комплекс мер по плавному и безопасному переводу пациента с ХСН из стационара домой и сопровождению на амбулаторном этапе¹

**>10
000
000**

В Российской Федерации
более 10 млн
пациентов с ХСН²



Каждый третий
в течение года
попадает в стационар
с декомпенсацией ХСН³

После первой госпитализации по поводу ХСН погибает⁴:

10%



в течение 30
дней – каждый
10 пациент

20%



в течение года –
каждый
5 пациент

50%



в течение 5 лет –
каждый
2 пациент

Компоненты бесшовной помощи:^{5,6}



ведение пациента мультидисциплинарной командой специалистов в условиях стационара



оценка качества оказания медицинской помощи



обучение пациента и его родственников



сопровождение пациента на амбулаторном этапе (телефонные контакты, регулярные визиты в клинику, дневной стационар)



программы реабилитации и психосоциальная поддержка

Бесшовная помощь обеспечивает:^{5,6}

1

более высокую
приверженность
к терапии

2

снижение риска
повторных
госпитализаций

3

снижение
смертности
после выписки

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. 1. Henriksen K et al. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume1; Research Findings), 2005. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал, 2016;8:7-13. 3. Eur J Heart Fail. 2013 Jul;15(7):808-17. 4. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62(16):e147-239. 5. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. 6. Wien Klin Wochenschr. 2017; 129(23): 869-878.

ОТН-РУ-6953 Дата одобрения: 09.04.2020 Дата истечения: 08.04.2022

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз».

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
30 этаж Бизнес-центр «ОКО».

Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98

www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru

AstraZeneca

В целом, ценность результатов исследования DAPA-HF обусловлена достаточной репрезентативностью исследованной популяции по отношению к пациентам из многих регионов мира, в т.ч. РФ.

Первичная конечная точка оценки эффективности была комбинированной и включала госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Ключевая вторичная конечная точка включала госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистую смерть, дополнительные вторичные точки: общее количество госпитализаций в связи с СН, включая повторные, и сердечно-сосудистая смерть, изменение баллов по шкале общей оценки симптомов специализированного опросника — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), снижение функции почек (определяемое как стойкое уменьшение рСКФ

на 50% и более или терминальная почечная недостаточность или почечная смерть), а также смерть по любым причинам [2].

4. Основные результаты

Оценка эффективности

По результатам исследования DAPA-HF было установлено, что события комбинированной первичной конечной точки фиксировались в группе принимавших дапаглифлозин статистически значимо реже: у 16,3% (386 человек) vs 21,2% (502 человека), отношение рисков (ОР) составило 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) (0,65-0,85; $P<0,001$) или снижение риска наступления конечной точки на 26%. Число пациентов, которым необходимо назначить дапаглифлозин для предотвращения одного любого события NNT составило 21 человек за период исследования, 95% ДИ (15-38) (табл. 2).

Количество событий отдельных компонентов первичной конечной точки эффективности также было

Таблица 1

Статистика приема стандартной терапии пациентами исследования DAPA-HF

Препарат/комбинация препаратов	Частота приема
Диуретики, %	93
иАПФ, %	56
АРА, %	28
иАПФ или АРА или АРНИ, %	94
БАБ, %	96
АМКР, %	71
Сердечные гликозиды, %	19
Ивабрадин, %	5
Сердечная ресинхронизирующая терапия, %	7
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, %	26

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β -адреноблокаторы, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибиторы.

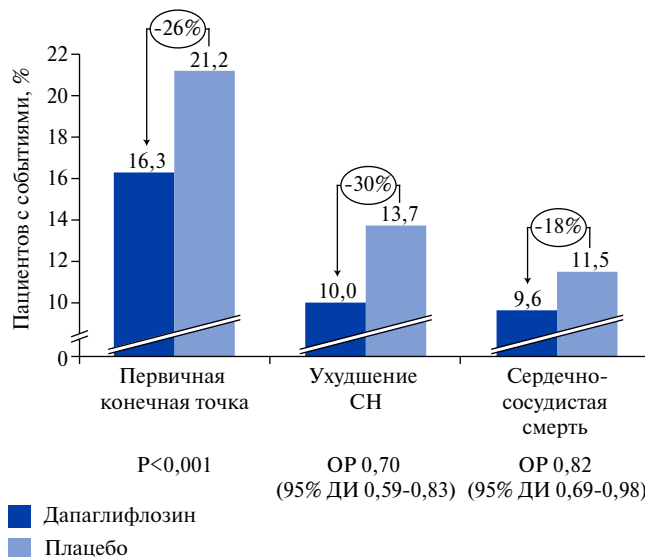


Рис. 1. Основные результаты исследования DAPA-HF.

Таблица 2

Основные показатели эффективности в исследовании DAPA HF

События	Дапаглифлозин (N=2373), n (%)	Плацебо (N=2371), n (%)	Отношение рисков	Значение p
Первичная комбинированная точка	386 (16,3)	502 (21,2)	0,74 (0,65-0,85)	<0,001
Госпитализация или неотложное обращение по поводу СН	237 (10,0)	326 (13,7)	0,70 (0,59-0,83)	Не применимо
Госпитализация по причине СН	231 (9,7)	318 (13,4)	0,70 (0,59-0,83)	Не применимо
Неотложное обращение по поводу СН	10 (0,4)	23 (1,0)	0,43 (0,20-0,90)	Не применимо
Сердечно-сосудистая смерть	227 (9,6)	273 (11,5)	0,82 (0,69-0,98)	Не применимо
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН	382 (16,1)	495 (20,9)	0,75 (0,65-0,85)	<0,001
Общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей	567	742	0,75 (0,65-0,88)	<0,001
Ухудшение функции почек	28 (1,2)	39 (1,6)	0,71 (0,44-1,16)	Не применимо
Смерть от всех причин	276 (11,6)	329 (13,9)	0,83 (0,71-0,97)	Не применимо

Таблица 3

Доля пациентов с изменениями на ≥ 5 баллов по шкале общей оценки симптомов КССС от исходных значений за 8 месяцев терапии в исследовании DAPA HF

Терапия	Дапаглифлозин	Плацебо	Отношение шансов (95% ДИ), p
Улучшение на ≥ 5 баллов	58%	51%	1,15 (1,08-1,23), p<0,001
Ухудшение на ≥ 5 баллов	25%	33%	0,84 (0,78-0,90), p<0,001

Таблица 4

Основные результаты оценки безопасности в исследовании DAPA HF

Нежелательные явления	Дапаглифлозин (N=2368), n (%)	Плацебо (N=2368), n (%)	Значение p
Прекращение приема из-за нежелательного явления	111 (4,7)	116/2368 (4,9)	0,79
Гиповолемия	178 (7,5)	162/2368 (6,8)	0,40
Нежелательные явления со стороны почек	153 (6,5)	170/2368 (7,2)	0,36
Переломы	49 (2,1)	12/2368 (0,5)	1,00
Ампутации	13 (0,5)	12/2368 (0,5)	1,00
Значимые гипогликемии*	4 (0,2)	4 (0,2)	Не применимо
Диабетический кетоацидоз	3 (0,1)	0	Не применимо
Гангрена Фурнье	0	1 (<0,1)	Не применимо

Примечание: * — значимые гипогликемии определялись как гипогликемии, требующие посторонней помощи для активного введения углеводов или глюкагона или для других корректирующих действий.

ниже в группе дапаглифлозина: количество госпитализаций или неотложных обращений по поводу СН в группе дапаглифлозина 237 (10,0%) vs 326 (13,7%) в группе плацебо, ОР составило 0,70, 95% ДИ (0,59-0,83). Смерть от сердечно-сосудистых причин зафиксирована у 227 пациентов (9,6%) в группе дапаглифлозина и у 273 (11,5%) пациентов в группе плацебо ОР 0,82, 95% ДИ (0,69-0,98) или снижение относительного риска на 18% [2] (рис. 1).

Результаты оценки вторичных конечных точек эффективности были следующими: число умерших от сердечно-сосудистых причин или госпитализированных в связи с СН в группе дапаглифлозина было статистически значимо ниже, чем в группе плацебо — ОР 0,75, 95% ДИ (0,65-0,85; P<0,001), снижение относительного риска на 25%. Число умерших от любых причин в группе дапаглифлозина было меньшим, чем в группе плацебо — ОР 0,83, 95% ДИ (0,71-0,97) или снижение на 17%. Различий в ухудшении функционирования почек зафиксировано не было — ОР 0,71, 95% ДИ (0,44-1,16) [2].

Изменение симптомов и качества жизни на фоне терапии также является важным критерием эффективности назначаемой терапии. В исследовании DAPA-HF изменения частоты и тяжести таких симптомов, как отеки, одышка, утомляемость, ортопноэ, оценивались исходно и через 8 мес. терапии при помощи Канзасского опросника для больных кардиомиопатией. Среднее изменение по шкале общей оценки симптомов в группе дапаглифлозина составило 6,1 (клинически значимым считается улучшение, на 5 баллов и более), в то время как в группе плацебо среднее изменение составило 3,3 балла. Таким образом, назна-

чение дапаглифлозина в среднем приводило к клинически значимому снижению выраженности симптомов СН, в то время как на фоне плацебо среднее значение изменения не достигло клинической значимости. Число участников из группы дапаглифлозина, достигших клинически значимого улучшения симптомов СН, составило 58,3% в сравнении с 50,9% в группе плацебо (ОШ 1,15, 95% ДИ (1,08-1,23)), а число участников с клинически значимым ухудшением симптоматики СН в группе дапаглифлозина напротив, было меньшим: 25,3% в сравнении с 32,9% (ОШ 0,84, 95% ДИ (0,78-0,90)) [2] (табл. 3).

Анализ эффективности в заранее запланированных подгруппах свидетельствует, что эффективность дапаглифлозина не зависела ни от возраста участников (участники старше или моложе 65 лет), расовой принадлежности (европеоиды или азиаты), степени снижения фракции выброса, уровня NT-proBNP, наличия или отсутствия антагонистов минералокортикоидных рецепторов в составе стандартной терапии, наличия или отсутствия сопутствующего СД 2 типа, этиологии СН (ишемическая или неишемическая), индекса массы тела (более или менее 30), а также уровня рСКФ (более или менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Оценка безопасности

Результаты оценки безопасности свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы (статистически значимые различия отсутствуют), включая такие нежелательные явления, как гиповолемия, переломы конечностей, ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Число

случаев гипогликемии составило по 4 случая в каждой из групп (по 0,2%), диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 участников из группы дапаглифлозина (0,1%). Перечисленные нежелательные явления наблюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные нежелательные явления со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (38 (1,6%) и 65 (2,7%), $p=0,009$) [2] (табл. 4).

Заключение

Таким образом, в ходе крупного международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF, с участием пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ, риск событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация или обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин) был ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо.

Каждое из событий комбинированной конечной точки наблюдалось реже в группе дапаглифлозина, так же, как и общее количество госпитализаций по причине СН и смертей от сердечно-сосудистых причин.

Применение дапаглифлозина привело к уменьшению симптомов СН, которое оценивалось с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией.

Наблюдаемые эффекты были существенными и клинически значимыми, и отмечались на фоне подобранной комбинированной стандартной терапии независимо от наличия СД 2 типа.

Профиль безопасности препарата был сопоставим с плацебо.

Подводя итоги, можно заключить, что благодаря эффекту на прогноз и симптоматику у пациентов с ХСНнФВ, благоприятному профилю безопасности и удобству применения (прием 1 раз/сут. и отсутствие необходимости титрации дозы) дапаглифлозин может быть рассмотрен в качестве дополнения к стандартной терапии ХСНнФВ с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа будущих госпитализаций в связи с СН.

В настоящее время подана заявка на регистрацию нового показания для назначения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в РФ, Европе и США. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США приняло решение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина для снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СНнФВ [12].

До момента регистрации нового показания члены Совета Экспертов считают целесообразным назначение дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз/сут. в рамках зарегистрированных показаний пациентам с диагностированным СД 2 типа со скоростью клубочковой фильтрации выше 45 мл/мин/1,73 м² и сопутствующей ХСНнФВ [4, 13].

Отношения и деятельность. Совет Экспертов прошел при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11). doi:10.1002/ehfj.1548.
- McMurray JJV, Solomon S, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. 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*. 2019;141:90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- FARXIGA® (dapagliflozin) [Prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; ЛП-002596.24.12.2019. (In Russ.) "Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 24.12.2019".
- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikvarski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
- Orso F, Fabbrì G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi:10.1007/164_2016_74.
- Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (register of Pavlovsk hospital). Report. 2. The clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with circulatory decompensation. *Heart failure journal*. 2014;15:2:67-75. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15:2:67-75.
- Mareev VY, Gerasimova VV, Gorynova TV, et al. Factors determining the prognosis for chronic heart failure: the role of the width and morphology of the QRS complex. *Heart failure journal*. 2012;13:5:255-66. (In Russ.) Мареєв Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал сердечная недостаточность. Общероссийская общественная организация Общество специалистов по сердечной. 2012;13:5:255-66.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887. Epub 2016 Jul 28.
- The American Journal of Managed Care. FDA Grants Dapagliflozin Priority Review for Heart Failure, Even for Those Without Diabetes. 2020. <https://www.ajmc.com/newsroom/fda-grants-dapagliflozin-priority-review-for-heart-failure-even-for-those-without-diabetes> (дата обращения 27.04.2020).
- Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th Edition; 2019. Moscow: UP PRINT, 2019. ISBN: 978-5-91487-136-6. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2019. ISBN: 978-5-91487-136-6. doi:10.14341/DM221S1.