

УДК 616.12-008.46-085

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1525>**I. Г. Кравченко, Ю. С. Рудик, О. О. Меденцева, М. Е. Черненко***ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Україна
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна*

КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ГЛІФЛОЗИНИ РУЙНУЮТЬ ЗВИЧНИЙ СВІТОГЛЯД

Препарати, які є представниками нового класу лікарських засобів – інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2 типу (SGLT2, гліфлозини), з'явилися в клінічній практиці відносно недавно. Нині з ними пов'язують великі надії у лікуванні хронічної серцевої недостатності (СН) як у хворих на супутній цукровий діабет (ЦД) 2 типу, так і без нього. У статті коротко розглянуті основні механізми дії гліфлозинів, які дозволили активно застосовувати їх у клінічній практиці, зокрема мова йде про здатність гліфлозинів впливати на розміри і функціональну активність епікардіальної жирової тканини, а також на стан симпатичної нервової системи, запобігаючи тим самим розвитку СН. У статті представлені також основні результати великомасштабних рандомізованих клінічних досліджень CANVAS, CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, що аналізували вплив канагліфлозину, емплагліфлозину, дапагліфлозину на різні кардіоваскулярні події: кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, СН, частоту госпіталізацій, зумовлену погіршенням перебігу СН. Представлені сучасні уявлення про ймовірні механізми кардіопротекторної дії гліфлозинів. Проаналізовано результати мета-аналізів, які розкривали можливість включення гліфлозинів у схеми лікування хворих з СН, ЦД 2 типу, а також досліджено кардіоваскулярну безпеку цієї групи препаратів. Розглянуто результати нещодавно опублікованого міжнародного дослідження DAPA-HF, яке вивчало кардіопротекторні властивості дапагліфлозину щодо розвитку СН. Унікальні плейотропні кардіоваскулярні властивості інгібіторів SGLT2 (дапагліфлозину), їх здатність запобігати прогресуванню СН, знижувати кардіоваскулярну летальність дозволяють сподіватись на наявність у цих препаратів специфічної кардіопротекторної активності в лікуванні СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Припускається, що гліфлозини, зокрема дапагліфлозин, можуть стати п'ятим класом лікарських засобів, рекомендованих для лікування СН зі зниженою ФВЛШ, незалежно від наявності чи відсутності у пацієнтів супутнього ЦД 2-го типу.

Висновки. Очікується, що результати нових досліджень продемонструють додаткові переваги інгібіторів SGLT2 у пацієнтів з ССЗ, СН з ЦД 2-го типу та без нього і допоможуть краще зрозуміти механізми їх дії, змінити підходи до лікування багатьох хворих.

Ключові слова: серцева недостатність; гліфлозини; дапагліфлозин; механізм кардіопротекторної дії; нове показання до застосування

I. G. Kravchenko, Yu. S. Rudyk, O. O. Medentseva, M. E. Chernenok*GI "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya of NAMS of Ukraine", Ukraine
T. G. Shevchenko National University "Chernihiv College", Ukraine*

Conservative therapy of chronic heart failure: glyflosins destroy the worldview

Medications representing a new class of drugs – inhibitors of sodium-glucose transport protein type 2 (SGLT2 inhibitors, gliflozins) have appeared in the clinical practice relatively recently. Now they are a new hope for the treatment of chronic heart failure (HF) in patients with/without type 2 diabetes mellitus (DM2). The article briefly discusses the main mechanisms of action of gliflozins, which allowed their active use in clinical practice, in particular, the ability of gliflozins to affect the size and the functional activity of epicardial adipose tissue, as well as the state of the sympathetic nervous system, thereby preventing the development of HF. The main results of the large-scale randomized clinical trials, such as CANVAS, CREDENCE, EMPA, EMPAREG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 are presented. They analyze the effects of canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin on various cardiovascular outcomes: cardiovascular death, myocardial infarction, nonfatal stroke, HF, frequency of hospitalizations caused by HF. Modern concepts of the probable mechanisms of the cardioprotective action of gliflozins are given. The results of meta-analyses revealing the possibility of including gliflozins in the treatment of HF, DM2, as well as those who studied the cardiovascular safety of these drugs have been analyzed. The results of a recently published international trial DAPA-HF studied the cardioprotective properties of dapagliflozin in HF, have been considered. The unique pleiotropic cardiovascular properties of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin) and their ability to prevent the progression of HF and reduce cardiovascular mortality allow us to hope that these drugs have a specific cardioprotective activity with respect to the treatment of HF with the reduced and preserved ejection fraction. Glyflosins, particularly dapagliflozine, are believed to be the fifth class of drugs recommended for the treatment of CH with the reduced left volume ejection fraction, regardless of the presence or absence of DM2.

Conclusions. It is expected that the results of the new studies will demonstrate the additional advantages of SGLT2 inhibitors in patients with and without cardiovascular diseases, CH with and without of DM2 and will help to better understand the mechanisms of their action, change approaches to the treatment of many patients.

Key words: cardiac insufficiency; gliflozins; dapagliflozin; cardioprotective mechanism; new indication for administration

И. Г. Кравченко, Ю. С. Рудик, О. О. Меденцева, М. Е. Черненко*

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Украина

*Национальный университет «Черниговский колледжум» имени Т. Г. Шевченко, Украина**

Консервативная терапия хронической сердечной недостаточности: глифлозины разрушают привычное мировоззрение

Препараты, представляющие собой новый класс лекарственных средств – ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2, глифлозины) появились в клинической практике относительно недавно. В настоящее время с ними связывают большие надежды в лечении хронической сердечной недостаточности (СН) как у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа, так и без него. В статье кратко рассмотрены основные механизмы действия глифлозинов, позволившие активно применять их в клинической практике, в частности речь идет о способности глифлозинов влиять на размеры и функциональную активность эпикардальной жировой ткани, а также на состояние симпатической нервной системы, упреждая тем самым развитие СН. В статье также представлены основные результаты крупномасштабных рандомизированных клинических исследований CANVAS, CREDENCE, EMPA – REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, анализировавших влияние канаглифлозина, эмпаглифлозина, дапаглифлозина на различные кардиоваскулярные исходы: кардиоваскулярную смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, СН, частоту госпитализаций, обусловленных ухудшением течения СН. Изложены современные представления о вероятных механизмах кардиопротекторного действия глифлозинов. Проанализированы результаты мета-анализов, раскрывших возможность включения глифлозинов в схемы лечения больных с СН, СД 2 типа, а также исследовавших кардиоваскулярную безопасность этой группы препаратов. Рассмотрены результаты недавно опубликованного международного исследования DAPA-HF, в котором изучались кардиопротекторные свойства дапаглифлозина в отношении развития СН. Уникальные плейотропные кардиоваскулярные свойства ингибиторов SGLT2 (дапаглифлозина), их способность предупреждать прогрессирование СН, снижать кардиоваскулярную летальность позволяют надеяться на наличие у этих препаратов специфической кардиопротекторной активности в отношении терапии СН со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Допускается, что глифлозины, в частности дапаглифлозин, могут стать пятым классом лекарственных средств, рекомендованных для лечения СН со сниженной ФВЛЖ, независимо от наличия или отсутствия у пациентов сопутствующего СД 2-го типа.

Выводы. Ожидается, что результаты новых исследований продемонстрируют дополнительные преимущества ингибиторов SGLT2 у пациентов с ССЗ, СН с СД 2-го типа и без него и помогут лучше понять механизмы их действия, изменить подходы к лечению многих больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; глифлозины; дапаглифлозин; механизм кардиопротекторного действия; новое показание к назначению

Інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) з'явилися в клінічній практиці відносно недавно. У 2012 р. Європейське агентство з лікарських засобів ухвалило призначення дапагліфлозину для лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. У березні 2013 р. Відділ з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США санкціонував застосування канагліфлозину, а в 2014 р. – дапагліфлозину для контролю рівня глікемії у дорослих хворих на ЦД 2-го типу. Згодом кількість представників групи інгібіторів SGLT2 (також відомих під назвою «гліфлозини») значно зростає: з'явилися емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузегліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин. Але незважаючи на таку численність, саме дапагліфлозин, перший інгібітор SGLT2, що став доступним для клінічного застосування в Європі [1], продовжує привертати пильну увагу науковців з усіх країн світу. Саме цей препарат використовується в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), як тих, що тривають [2, 3], так і нещодавно завершених [4, 5]. Останні публікації, які висвітлюють переваги цього препарату, пророкують дапагліфлозину велике майбутнє не тільки в сфері ендокринології, а й в кардіології.

Механізми кардіопротекторної дії інгібіторів SGLT2

Численні сприятливі серцево-судинні ефекти при використанні гліфлозинів спонукали вчених пояснити можливі механізми їх кардіопротекторної дії. Адже раніше в багатьох експериментальних роботах було показано, що SGLT2 селективно експресуються в нирках і практично повністю відсутні в більш ніж 70 інших тканинах, в тому числі печінці, скелетних м'язах, жировій тканині, молочній залозі, сечовому міхурі і головному мозку [6]. З чим же може бути пов'язаний такий значущий кардиоваскулярний ефект? У ході численних експериментальних і теоретичних досліджень висловлені найрізноманітніші припущення. Одні дослідники пояснюють ці ефекти здатністю інгібіторів SGLT2 впливати на активність Zn^{2+} -транспортерів у кардіоміоцитах, пригнічуючи тим самим інтенсивність оксидативного стресу [7]. Інші вказують на пригнічення прозапальних цитокінів та хемокінів в ендотеліальних клітинах судин під впливом гліфлозинів [8]. Велике значення надається також зміні рівня експресії матриксних металопротеїназ у серцевих фібробластах [9], нормалізації ліпідного спектра за рахунок зниження рівня тригліцеридів і зменшення кліренсу ліпопротеїдів

низької щільності в циркулюючій крові. Встановлено, що дапагліфлозин безпосередньо інгібує ток Na^+/H^+ в кардіоміоцитах, зменшує вміст Na^+ в цитозолі кардіоміоцитів мишей [10].

Відносно недавно висловлена гіпотеза про здатність гліфлозинів впливати на розміри і функціональну активність епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ), а також на стан симпатичної нервової системи, запобігаючи розвитку СН. Незважаючи на відсутність між ЕЖТ і міокардом будь-яких пов'язаних анатомічних структур, ці органи мають єдину мікроциркуляторну мережу, що робить можливим дифузію адипокінів, вільних жирних кислот, міграцію окремих клітин між цими органами [11]. Раніше показано, що фіброзні зміни ЕЖТ асоційовані з фіброзом міокарда лівого передсердя та позитивно корелюють з активацією синтезу прозапальних і профібротичних цитокінів/хемокинів (інтерлейкіну-6, моноцитарного хемоатрактантного білка, фактора некрозу пухлини α , фактора росту ендотелію судин) в ЕЖТ.

Кардіальний фіброз визнаний основним фактором розвитку СН, особливо у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВЛШ) [11]. Припускається, що захворювання, які перебігають на тлі хронічного запалення, (ожиріння, атеросклероз) призводять до розвитку запальних процесів в ЕЖТ, що має велике значення в патогенезі СНзФВЛШ. Цю теорію підтверджують результати дослідження, яке описує вплив дапагліфлозину на ЕЖТ у людей: цей гліфлозин збільшував надходження глюкози, зменшував секрецію прозапальних хемокинів, поліпшував процеси диференціювання клітин ЕЖТ [12]. Прийом дапагліфлозину супроводжувався скороченням загального обсягу ЕЖТ у хворих на ЦД 2-го типу. Обстеживши пацієнтів з СНзФВЛШ $> 40\%$ ($n = 64$) за допомогою магніторезонансної томографії, дослідники встановили, що загальний обсяг ЕЖТ у хворих з СН значно перевищує такий у контрольних осіб, які не мали подібної супутньої патології. Крім цього, пацієнти з СН, фібриляцією передсердь, ЦД 2-го типу мали більший розмір ЕЖТ, ніж хворі з СН без перерахованих вище коморбідностей [13]. Вірогідно припустити, що наведені дані підтверджують доцільність зменшення обсягу ЕЖТ, запобіганню її якісних змін за допомогою призначення інгібіторів SGLT2. ЕЖТ може виявитися потенційною терапевтичною мішенню для попередження прогресування СН не тільки при наявності ЦД 2-го типу, а й без нього.

З іншого боку, при СН спостерігається хронічна активація симпатичної нервової системи, що також асоціюється з несприятливим прогнозом. Незважаючи на недостатню доказову базу, висловлюється припущення про здатність інгі-

біторів SGLT2 впливати на симпатичну нервову систему, зменшуючи її надмірну активацію за допомогою гальмування ренальної аферентної активності [11].

Можливо, що в найближчому майбутньому пацієнти високого ризику з супутнім ожирінням, великим обсягом ЕЖТ незалежно від наявності/відсутності ЦД стануть кандидатами для раннього призначення інгібіторів SGLT2 з метою запобігання розвитку у них СН.

Кардіопротекторні ефекти гліфлозинів за результатами мета-аналізів

Один з перших мета-аналізів, в якому порівнювалися серцево-судинні ефекти всього лише трьох інгібіторів SGLT2 (канагліфлозину, дапагліфлозину, емплагліфлозину), ґрунтувався на результатах 37 РКД ($n = 29859$) [14]. Проведений статистичний аналіз підтвердив зниження рівня смертності від усіх причин тільки при прийомі емплагліфлозину. Щодо інших гліфлозинів, то автори стверджували, що ні терапія дапагліфлозином, ні канагліфлозином не асоціювалися з будь-яким негативним серцево-судинним ефектом, але й не супроводжувалися зниженням кардіоваскулярного ризику. Тому спочатку кардіопротективні властивості приписувалися виключно емплагліфлозину.

У 2017 р. з'являється ще один мета-аналіз щодо кардіоваскулярної безпеки гліфлозинів, але на відміну від попередніх робіт М. Monami et al. вивчили рекордну кількість досліджень ($n = 71$), в яких 31199 пацієнтів приймали інгібітори SGLT2, а 16088 хворих отримували препарати порівняння [15]. Дослідники довели, що прийом гліфлозинів асоціювався з достовірним зниженням рівня смертності від усіх причин (відношення шансів по Мантелю-Генезелю (ВШ) 0,70; 95 % ДІ 0,59-0,83; $p < 0,001$), кардіоваскулярної смертності (ВШ 0,43; 95 % ДІ 0,36-0,53; $p < 0,001$), інфаркту міокарда (ВШ 0,77; 95 % ДІ 0,63-0,94; $p < 0,01$), але не інсульту (ВШ 1,09; 95 % ДІ 0,86-1,38; $p = 0,50$). При цьому дослідники підкреслили «класовість» кардіопротекторного ефекту: значущі відмінності досліджуваних показників при застосуванні різних представників цієї групи лікарських засобів були відсутні.

Сприятливий кардіоваскулярний профіль емплагліфлозину підтвердив мета-аналіз 81 РКД ($n = 37195$), в якому представлені докази (в порівнянні з плацебо) зниження ризику смертності від усіх причин (ВШ 0,72; 95 % ДІ 0,59-0,86; $p < 0,001$), кардіоваскулярної смертності (ВШ 0,67; 95 % ДІ 0,53-0,84; $p = 0,001$) і СН (ОШ 0,67; 95 % ДІ 0,51-0,87; $p = 0,003$) при прийомі інгібіторів SGLT-2 [16]. При цьому гліфлозини не впливали на ризик розвитку інфаркту міокарда (ВШ 0,89; 95 % ДІ 0,74-1,09; $p = 0,29$), інсульту/транзиторної ішемічної атаки (ВШ 1,09; 95 % ДІ 0,87-1,37;

$p = 0,47$). Автори цього мета-аналізу констатували зниження рівня смертності від усіх причин тільки при прийомі емпагліфлозину (ВШ 0,66; 95 % ДІ 0,54-0,81; $p < 0,001$) і не зафіксували подібного ефекту при застосуванні інших представників цієї групи (ВШ для дапагліфлозину 1,37, 95 % ДІ 0,71-2,62, $p = 0,35$; ВШ для канагліфлозину 0,82, 95 % ДІ 0,41-1,68, $p = 0,59$; ВШ для лугліфлозину 4,6, 95 % ДІ 0,07-284,25, $p = 0,47$; ВШ для іпрагліфлозину 4,73, 95 % ДІ 0,08-283,14, $p = 0,46$). М. Saad et al. підтвердили, що зниження рівня кардіоваскулярної смертності пов'язано, в першу чергу, з падінням ймовірності розвитку СН, при цьому вони висловили побоювання щодо застосування дапагліфлозину, припустивши, що його прийом пов'язаний з імовірним збільшенням ризику серцево-судинної смертності (ВШ 2,15, 95 % ДІ 0,92-5,04, $p = 0,08$) [16].

Однак висловлені підозри в «кардіальній неблагонадійності» з дапагліфлозину були зняті завдяки мета-аналізу, проведеному під керівництвом С. Soneason [17]. Грунтуючись на результатах спостереження за 5936 пацієнтами, які приймали дапагліфлозин, дослідники реабілітували цей препарат, довівши, що його прийом не тягне за собою зростання кардіоваскулярного ризику як у загальній популяції (ВШ 0,77; 95 % ДІ 0,54-1,10), так і в популяції хворих із супутніми ССЗ (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,53-1,22) порівняно з контролем.

У 2018 р. публікуються результати мета-аналізу ($n = 35$ РКД), який розкрив і переконливо продемонстрував «кардіальні» переваги трьох інгібіторів SGLT2 – канагліфлозину, емпагліфлозину, дапагліфлозину у хворих на ЦД 2-го типу [18]. Дослідники довели, то прийом гліфлозинів у порівнянні з плацебо зменшує смертність від усіх причин (ВШ 0,79, 95 % ДІ 0,70-0,89; $p < 0,001$), ймовірність розвитку основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE, ВШ 0,8, 95 % ДІ 0,76-0,92; $p < 0,001$), нефатального інфаркту міокарда (ВШ 0,85, 95 % ДІ 0,73-0,98; $p = 0,03$) і СН/госпіталізації з приводу погіршення СН (ВШ 0,67, 95 % ДІ 0,59-0,76; $p < 0,001$) у хворих на ЦД 2-го типу. Вчені не зафіксували значних відмінностей між різними представниками цього класу препаратів, підкреслюючи схожість серцево-судинних ефектів усіх інгібіторів SGLT2. Тому до кінця 2018 року сформувалась думка про наявність у всіх гліфлозинів сприятливого додаткового кардіопротекторного ефекту, проте в 2019 році ситуація змінилася.

Основні результати дослідження DAPA-HF

У 2019 р. J. McMurray et al. опублікували результати дослідження DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), які відразу назвали «сенсаційним відкриттям» і «проривом у лікуванні СН» [4, 19]. В рамках цього міжнародного РКД дослідники спробували дати

відповідь на питання: чи може прийом інгібітора SGLT2 сприятливо впливати на перебіг СН у пацієнтів без супутнього ЦД 2-го типу? Ретельно розроблений дизайн і велика кількість учасників (410 центрів з 20 країн світу, більше 8000 скринингованих пацієнтів) дозволили дати чітку і науково обґрунтовану відповідь.

Після завершення етапу скринінгу в проведенні DAPA-HF взяли участь амбулаторні хворі з СН віком понад 18 років з низькою ФВЛШ (СНнФВЛЖ ≤ 40 %) та II-IV функціональним класом за NYHA ($n = 4744$). Обов'язковою умовою включення в РКД було визначення головного маркера застою при СН – рівня N-термінального натрій-уретичного пептиду головного мозку (NT-proBNP): ≥ 600 пкг/мл або ≥ 400 пкг/мл (за умови попередньої госпіталізації впродовж ≤ 12 місяців). Критеріями виключення були низький систолічний артеріальний тиск (менше 95 мм рт. ст.), зниження ШКФ (менше 30 мл/хв/1,73 м²). Всі пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію СН: інгібітор ангіотензиноперетворюючого ферменту, блокатор рецепторів ангіотензиногену, сакубітріл/вальсартан у поєднанні з β -блокатором, антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. На момент проведення скринінгу 42 % пацієнтів у кожній групі мали супутній ЦД 2-го типу, з часом поширеність цього захворювання зросла на 3 % в основній та контрольній групах за рахунок випадків вперше виявленого ЦД 2-го типу. Після завершення 14-денного етапу скринінгу, впродовж якого перевіряли наявність/відсутність критеріїв включення/виключення, пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для прийому в групі дапагліфлозину (10 мг/добу, одноразово; $n = 2373$) або плацебо ($n = 2371$). Стан пацієнтів аналізували на 14-й і 60-й день після рандомізації, оцінюючи перебіг СН і функціональну активність нирок, вміст натрію в сироватці крові, наявність побічних ефектів. Згодом додаткові візити проводили кожні 4 місяці, середня тривалість спостереження становила 18 місяців. Прийом дапагліфлозину припиняли при розвитку діабетичного кетоацидозу, настанні вагітності. Первинною комбінованою кінцевою точкою було погіршення перебігу СН (госпіталізація або еквівалентна подія, наприклад, екстрене звернення за медичною допомогою з приводу погіршення СН) та серцево-судинна смерть. В якості вторинної комбінованої точки використовували такі параметри, як загальна кількість госпіталізацій з приводу СН, кардіоваскулярна смерть, посилення ниркової дисфункції, термінальна ниркова недостатність, ренальна смерть, смерть з будь-якої причини.

Як показав аналіз отриманих даних, первинної кінцевої точки досягли 16,3 % пацієнтів з групи дапагліфлозину і 21,2 % хворих з групи

плацебо (ВШ 0,74; 95 % ДІ 0,65-0,85; $p < 0,001$). Пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, рідше госпіталізували в зв'язку з погіршенням перебігу СН (9,7 %) у порівнянні з учасниками, які приймали плацебо (13,4 %; ВШ 0,70; 95 % ДІ 0,59-0,83). Прийом дапагліфлозину асоціювався зі зниженням частоти кардіоваскулярної летальності (9,6 %) на відміну від плацебо (11,5%; ВШ 0,82; 95 % ДІ 0,69-0,98).

Хворі з групи дапагліфлозину рідше досягали вторинної комбінованої кінцевої точки (ВШ 0,75; 95 % ДІ 0,65-0,85; $p < 0,001$). Причому зменшення ризику настання первинної кінцевої точки відбувалось за рахунок зниження обох показників. Так, у групі дапагліфлозину ймовірність посилення СНнФВЛЖ знизилася на 30 % (ВШ 0,70; 95 % ДІ 0,59-0,83), серцево-судинної смерті – на 18 % (ВШ 0,82; 95 % ДІ 0,69-0,98). У групі дапагліфлозину зафіксовано 276 смертей внаслідок будь-якої причини (11,6 %), в групі плацебо – 329 (13,9 %) випадків (ВШ 0,83; 95 % ДІ 0,71-0,97).

Експерти підкреслили, що ефективність дапагліфлозину у хворих на ЦД 2-го типу (ВШ 0,75; 95 % ДІ 0,63-0,90) виявилася співставною з такою у пацієнтів, які не мали подібної супутньої ендокринної патології (ВШ 0,73; 95 % ДІ 0,60-0,88). Препарат продемонстрував однакову ефективність як у пацієнтів, які страждали на ЦД на момент початку дослідження, так і у хворих без ЦД 2-го типу. При цьому автори дослідження підкреслили добру переносимість дапагліфлозину і відсутність серйозних небажаних явищ при його прийомі.

Отримані результати DAPA-HF медична спільнота сприйняла як «сенсаційні», адже згідно з ними інгібітори SGLT2, зокрема дапагліфлозин, можуть стати п'ятим класом лікарських засобів, рекомендованих для лікування СНнФВЛШ незалежно від наявності чи відсутності супутнього ЦД 2-го типу.

Незважаючи на публікацію всіх вищенаведених доказових даних, ставити крапку у вивченні

кардіопротективних властивостей як дапагліфлозину, так і інших інгібіторів SGLT2 поки ще рано. На теперішній час проводиться декілька РКД, в яких аналізується ефективність різних гліфлозинів у лікуванні СНнФВЛШ і СНз ФВЛШ. Наприклад, у дослідженні DELIVER вивчаються кардіопротективні властивості дапагліфлозину у 4700 хворих СН зі збереженою ФВЛШ (> 40 %) з/без супутнього ЦД 2-го типу [3]. Ще в двох великомасштабних дослідженнях (DETERMINE-reduced і DETERMINE-preserved) ефективність дапагліфлозину буде аналізуватися залежно від ФВЛШ – зниженої або збереженої, відповідно [3]. Триває дослідження DAPACARD, в рамках якого досліджується вплив дапагліфлозину на функцію та метаболізм кардіоміоцитів за допомогою позитронно-емісійної і магніторезонансної томографії [2]. Досліджуються кардіопротекторні властивості емплагліфлозину в популяції хворих з СН зі зниженою (EMPEROR-Reduced) і збереженою (EMPEROR-Preserved) ФВЛШ з/без супутнього ЦД 2-го типу [19]. Очікується, що результати цих досліджень продемонструють додаткові переваги інгібіторів SGLT2 у пацієнтів з ССЗ, СН з/без ЦД 2-го типу і допоможуть краще зрозуміти механізми їх дії, змінити підходи до лікування багатьох хворих.

ВИСНОВКИ

Фармакотерапія хронічної СН з низькою і збереженою ФВЛШ є одним з надзвичайно актуальних напрямків сучасної кардіології. Унікальні плейотропні кардіоваскулярні властивості інгібіторів SGLT2 (дапагліфлозину), їх здатність попереджати прогресування СН та знижувати кардіоваскулярну летальність дозволяють сподіватися на наявність у цих препаратів специфічної кардіопротективної активності. Цілком ймовірно, що результати DAPA-HF знайдуть відображення в нових Європейських рекомендаціях з лікування хронічної СН, перегляд яких запланований на 2021 рік.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Giugliano, D. Class effect for SGLT-2 inhibitors: a tale of 9 drugs / D. Giugliano, K. Esposito // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – № 18. – P. 94. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0899-9>
2. Effects of DAPAgliflozin on CARDiac substrate uptake, myocardial efficiency, and myocardial contractile work in type 2 diabetes patients – a description of the DAPACARD study / A. Akerblom, J. Oldgren, A. Latva-Rasku et al. // *Upsala J. of Med. Sci.* – 2019. – № 124. – P. 59–64. <https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1515281>
3. Patel, D. K. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit / D. K. Patel, J. Strong // *Diabetes Ther.* – 2019. – № 10. – P. 1771–1792. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00686-z>
4. 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) / J. J. V. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – № 21. – P. 665–675. <https://doi.org/10.1002/ehf.1432>
5. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380. – P. 347–357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
6. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca et al. // *Am. Heart J.* – 2018. – № 200. – P. 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>
7. Olgar, Y. A sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin comparison with insulin shows important effects on Zn²⁺-transporters in cardiomyocytes from insulin-resistant metabolic syndrome rats through inhibition of oxidative stress / Y. Olgar, B. Turan // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – № 97. – P. 528–535. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0466>

8. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms / S. J. Mancini, D. Boyd, O. J. Katwan et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – № 8. – P. 52–76. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23420-4>
9. Role of SGLT1 in high glucose level-induced MMP-2 expression in human cardiac fibroblasts / L. Meng, H. Uzui, H. Guo et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – № 17. – P. 6887–6892. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8688>
10. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition / D. Basu, L. A. Huggins, D. Scerbo et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2018. – № 38. – P. 2207–2216. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311339>
11. Kondo, H. Reduced hospitalization for heart failure using anti-diabetic drug dapagliflozin: implications of DECLARE-TIMI 58 for the basic science community / H. Kondo, N. Takahashi // *Cardiovasc. Res.* – 2019. – № 115. – P. 54–57. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz073>
12. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability / E. Diaz-Rodriguez, R. M. Agra, F. Fernandez et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – № 114. – P. 336–346. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx186>
13. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume / T. Sato, Y. Aizawa, S. Yuasa et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – № 17. – P. 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
14. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / H. Tang, Z. Fang, T. Wang et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – № 118. – P. 1774–1780. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.061>
15. Monami, M. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials / M. Monami, I. Dicembrini, E. Mannucci // *Acta Diabetol.* – 2017. – № 54. – P. 19–36. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0892-7>
16. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials / M. Saad, A. N. Mahmoud, I. Y. Elgendy et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – № 228. – P. 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.181>
17. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis / C. Soneson, P. A. Johansson, E. Johnsson, I. Gause-Nilsson // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – № 15. – P. 15–37. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y>
18. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis / M. S. Usman, T. J. Siddiqi, M. M. Memon et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – № 25. – P. 495–502. <https://doi.org/10.1177/2047487318755531>
19. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 381. – P. 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>

References

1. Giugliano, D., & Esposito, K. (2019). Class effect for SGLT-2 inhibitors: a tale of 9 drugs. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0899-9>
2. Åkerblom, A., Oldgren, J., Latva-Rasku, A., Johansson, L., Lisovskaja, V., Karlsson, C., ... Nuutila, P. (2019). Effects of DAPAgliflozin on CARDiac substrate uptake, myocardial efficiency, and myocardial contractile work in type 2 diabetes patients—a description of the DAPACARD study. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 124(1), 59–64. <https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1515281>
3. Patel, D. K., & Strong, J. (2019). The Pleiotropic Effects of Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Therapy*, 10(5), 1771–1792. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00686-z>
4. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., ... Sabatine, M. S. (2019). 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). *European Journal of Heart Failure*, 21(5), 665–675. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1432>
5. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
6. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... Sabatine, M. S. (2018). The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)–TIMI 58 Trial. *American Heart Journal*, 200, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>
7. Olgar, Y., & Turan, B. (2019). A sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin comparison with insulin shows important effects on Zn²⁺-transporters in cardiomyocytes from insulin-resistant metabolic syndrome rats through inhibition of oxidative stress. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(6), 528–535. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0466>
8. Mancini, S. J., Boyd, D., Katwan, O. J., Strembitska, A., Almagrouk, T. A., Kennedy, S., ... Salt, I. P. (2018). Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23420-4>
9. Meng, L., Uzui, H., Guo, H., & Tada, H. (2018). Role of SGLT1 in high glucose level-induced MMP-2 expression in human cardiac fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, 17, 6887–6892. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8688>
10. Basu, D., Huggins, L.-A., Scerbo, D., Obunike, J., Mullick, A. E., Rothenberg, P. L., ... Goldberg, I. J. (2018). Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(9), 2207–2216. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311339>
11. Kondo, H., & Takahashi, N. (2019). Reduced hospitalization for heart failure using anti-diabetic drug dapagliflozin: implications of DECLARE-TIMI 58 for the basic science community. *Cardiovascular Research*, 115(6), e54–e57. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz073>

12. Díaz-Rodríguez, E., Agra, R. M., Fernández, Á. L., Adrio, B., García-Caballero, T., González-Juanatey, J. R., & Eiras, S. (2017). Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovascular Research*, 114(2), 336–346. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx186>
13. Sato, T., Aizawa, Y., Yuasa, S., Kishi, S., Fuse, K., Fujita, S., ... Okabe, M. (2018). The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
14. Tang, H., Fang, Z., Wang, T., Cui, W., Zhai, S., & Song, Y. (2016). Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 118(11), 1774–1780. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.061>
15. Monami, M., Dicembrini, I., & Mannucci, E. (2016). Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica*, 54(1), 19–36. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0892-7>
16. Saad, M., Mahmoud, A. N., Elgendy, I. Y., Abuzaid, A., Barakat, A. F., Elgendy, A. Y., ... Mukherjee, D. (2017). Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *International Journal of Cardiology*, 228, 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.181>
17. Sonesson, C., Johansson, P. A., Johnsson, E., & Gause-Nilsson, I. (2016). Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y>
18. Usman, M. S., Siddiqi, T. J., Memon, M. M., Khan, M. S., Rawasia, W. F., Talha Ayub, M., ... Golzar, Y. (2018). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(5), 495–502. <https://doi.org/10.1177/2047487318755531>
19. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., ... Langkilde, A.-M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Кравченко І. Г., кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (<https://orcid.org/0000-0002-2418-302X>). E-mail: ikrav1004@ukr.net

Kravchenko I. G., Candidate of Medicine (Ph.D.), senior researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Noncommunicable Diseases, Government Institution "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya of NAMS of Ukraine" (<https://orcid.org/0000-0002-2418-302X>). E-mail: ikrav1004@ukr.net

Кравченко И. Г., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (<https://orcid.org/0000-0002-2418-302X>). E-mail: ikrav1004@ukr.net

Рудик Ю. С., доктор медичних наук, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (<https://orcid.org/0000-0002-3363-868X>). E-mail: ys-r@ukr.net

Rudik Yu. S., Doctor of Medicine (Dr.habil.), head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Noncommunicable Diseases, Government Institution "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya of NAMS of Ukraine" (<https://orcid.org/0000-0002-3363-868X>). E-mail: ys-r@ukr.net

Рудик Ю. С., доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (<https://orcid.org/0000-0002-3363-868X>). E-mail: ys-r@ukr.net

Меденцева О. О., кандидатка медичних наук, наукова співробітниця відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (<https://orcid.org/0000-0002-1152-5705>). E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

Medentseva O. O., Candidate of Medicine (Ph.D.), researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Noncommunicable Diseases, Government Institution "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya of NAMS of Ukraine" (<https://orcid.org/0000-0002-1152-5705>). E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

Меденцева Е.А., кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (<https://orcid.org/0000-0002-1152-5705>). E-mail: medentseva.e.a@ukr.net

Черненко М. Е., кандидатка медичних наук, доцентка кафедри біологічних основ фізичного виховання, здоров'я і спорту, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка (<http://orcid.org/0000-0002-2047-6597>). E-mail: chnpu@chnpu.edu.ua

Chernenok M. E., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Biological Foundations of Physical Education, Health and Sports, Taras Shevchenko National University Chernihiv College (<http://orcid.org/0000-0002-2047-6597>). E-mail: chnpu@chnpu.edu.ua

Черненко М. Э., кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологических основ физического воспитания, здоровья и спорта, Национальный университет «Черниговский коллегіум» имени Т. Г. Шевченко (<http://orcid.org/0000-0002-2047-6597>). E-mail: chnpu@chnpu.edu.ua

Адреса для листування: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», +380662138480, факс +380573706105. E-mail: ikrav1004@ukr.net

Mailing address: 2a, Lubov Malaya Av., Kharkiv, 61039, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Noncommunicable Diseases, Government Institution "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya of NAMS of Ukraine". +380662138480, fax +380573706105. E-mail: ikrav1004@ukr.net

Адрес для переписки: 61039, г. Харьков, пр. Любови Малой, 2а, отдел клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний ДУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», +380662138480, факс +380573706105. E-mail: ikrav1004@ukr.net