

Час до настання корисного серцево-судинного ефекту емплагліфлозину: post hoc аналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME

Subodh Verma, Lawrence A. Leiter, Bernard Zinman, Abhinav Sharma, Michaela Mattheus, David Fitchett, Jyothis George, Anne Pernille Ofstad, Mikhail N. Kosiborod, Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi

Резюме

Цілі. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним (СС) захворюванням емплагліфлозин порівняно з плацебо знижував ризик госпіталізації через серцеву недостатність (ГСН) на 35 %, серцево-судинної смерті / ГСН на 34 % і СС смерті на 38 %, з раннім розділенням кривих кумулятивної частоти. Ми досліджували, в який момент часу після рандомізації ця користь стала очевидною.

Методи та результати. Ми виражали тимчасові траєкторії впливу об'єднаних доз емплагліфлозину порівняно з плацебо на ГСН, СС смерть / ГСН та СС смерть на основі відношень ризиків (95 % довірчий інтервал) і розраховували відношення ризиків у день, коли ефект досягав значущості, за допомогою моделей пропорційних ризиків Кокса. Загалом 7020 пацієнтів віком ≥ 18 років отримували емплагліфлозин 10 мг ($N = 2345$), емплагліфлозин 25 мг ($N = 2342$) або плацебо ($N = 2333$) один раз на добу на додаток до стандартної терапії. Середній вік (роки \pm СВ) становив $63,1 \pm 8,6$; 72 % були чоловіками. Корисний ефект емплагліфлозину на СС смертність вперше досяг статистичної значущості на 59-й день (ВР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], $P = 0,0424$) і загалом зберігався протягом усього періоду випробування (загалом 0,62 [0,479, 0,79]), $P < 0,0001$). Зниження ризику при застосуванні емплагліфлозину з точки зору ГСН досягло статистичної значущості на 17-й день (0,10 [0,01, 0,87], $P = 0,0372$) і зберігалося протягом усього періоду випробування (загалом 0,65 [0,50, 0,85], $P = 0,0017$). Щодо комбінованого наслідку — СС смерті або ГСН, зниження ризику при застосуванні емплагліфлозину досягло статистичної значущості на 27-й день (0,28 [0,08, 0,97], $P = 0,0445$) і зберігалося протягом усього періоду спостереження (загалом 0,66 [0,55, 0,79]), $P < 0,0001$.

Висновки. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME користь емплагліфлозину щодо зниження ризику ГСН, СС смерті / ГСН та СС смерті виникала протягом кількох тижнів після початку лікування. Найперший корисний ефект, як вбачається, був стосовно ГСН.

Ключові слова: Серцево-судинні наслідки; емплагліфлозин; серцева недостатність; цукровий діабет 2-го типу

Subodh Verma

Відділення кардіохірургії, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Lawrence A. Leiter

Інститут знань Лі Ка Шінг, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Abhinav Sharma

Центр здоров'я Університету Макгілла, Університет Макгілла, Монреаль, Квебек, Канада

Michaela Mattheus

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Інгельхайм, Німеччина

David Fitchett

Відділення кардіології, Лікарня Св. Михайла, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Jyothis George

Boehringer Ingelheim International GmbH, Інгельхайм, Німеччина

Anne Pernille Ofstad

Boehringer Ingelheim Norway KS, Аскер, Норвегія

Bernard Zinman

Дослідницький інститут Луненфельда-Таненбаума, Лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

Обґрунтування

Своєчасне зменшення серцево-судинних (СС) явищ при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу залишається пріоритетом фармакологічної терапії. Це особливо важливо для пацієнтів з підтвердженими СС захворюваннями, у яких ризик рецидиву є підвищеним і часто раннім.

Попередні дослідження чітко продемонстрували, що пацієнти з ЦД 2-го типу та попереднім ішемічним явищем в анамнезі мають значний ризик наступних подій і СС смерті [1, 2]. Нещодавні аналізи свідчать про те, що інтенсивний контроль артеріального тиску покращує наслідки при ЦД 2-го типу, причому криві Каплана-Мейера розділяються приблизно через 1 рік [3].

Подібним чином, інтенсивна терапія, спрямована на зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності, та інші види лікування атеросклерозу покращують наслідки при ЦД 2-го типу з поділом кривих подій, що також відбувається приблизно через 1 рік після рандомізації [4]. Тим часом інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) продемонстрували значні переваги щодо СС ускладнень із значно більш раннім ефектом лікування.

Під час дослідження EMPA-REG OUTCOME [5] емпагліфозин знижував ризик госпіталізації через серцеву недостатність (ГСН) на 35 %, СС смерті на 38 % та комбінованого показника СС смерті або ГСН на 34 % у пацієнтів з ЦД 2-го типу і встановленим атеросклеротичним СС захворюванням (АС СС3). Зниження ризику ГСН відбувалось на ранній стадії [6].

Цілі

У поточних апостеріорних аналізах ми прагнули дослідити, в який момент часу після рандомізації ці корисні ефекти набули статистичної значущості.

Christoph Wanner

Вюрцбургська університетська клініка, Вюрцбург, Німеччина

Silvio E. Inzucchi

Медична школа Єльського університету, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

Методи

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME були рандомізовані особи віком ≥ 18 років із ЦД 2-го типу, встановленим АС СС3 та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Комітет з клінічних подій проспективно підтвердив всі випадки СС3 та смертності (включаючи ГСН). Ми виражали тимчасові траєкторії для ефекту (відношення ризиків, (ВР) [95 % довірчий інтервал]) об'єднаних доз емпагліфозину порівняно з плацебо на СС смерть, першу ГСН та комбінований показник СС смерті або ГСН (за винятком летального інсульту). Ми розраховували ВР кожного дня після рандомізації до останнього спостереження за останнім пацієнтом, використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса, яка включала терміни для лікування, віку, статі, вихідного індексу маси тіла, вихідної розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, вихідного рівня глікованого гемоглобіну та географічного регіону. Таким чином, були враховані усі події до відповідного дня, спостереження за пацієнтами без подій було припинено у той же день.

Потім ми оцінили час, коли ефект лікування вперше досяг статистичної значущості на основі Р-значення $< 0,05$.

Результати

Загалом 7020 пацієнтів отримували подвійне сліпе лікування емпагліфозином 10 мг (N = 2345), емпагліфозином 25 мг (N = 2342) або плацебо (N = 2333) 1 раз на добу на додаток до стандартної терапії. Середній вік (роки \pm СВ) становив $63,1 \pm 8,6$; 72 % були чоловіками. Корисний ефект емпагліфозину на СС смертність вперше досяг статистичної значущості на 59-й день (ВР [95 % довірчий інтервал]) (0,28 [0,08, 0,96], P = 0,0424) і значною мірою зберігався під час спостереження.

Mikhail N. Kosiborod

Середньоамериканський Інститут серця Святого Луки, Університет Міссурі — Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, Міссурі, США

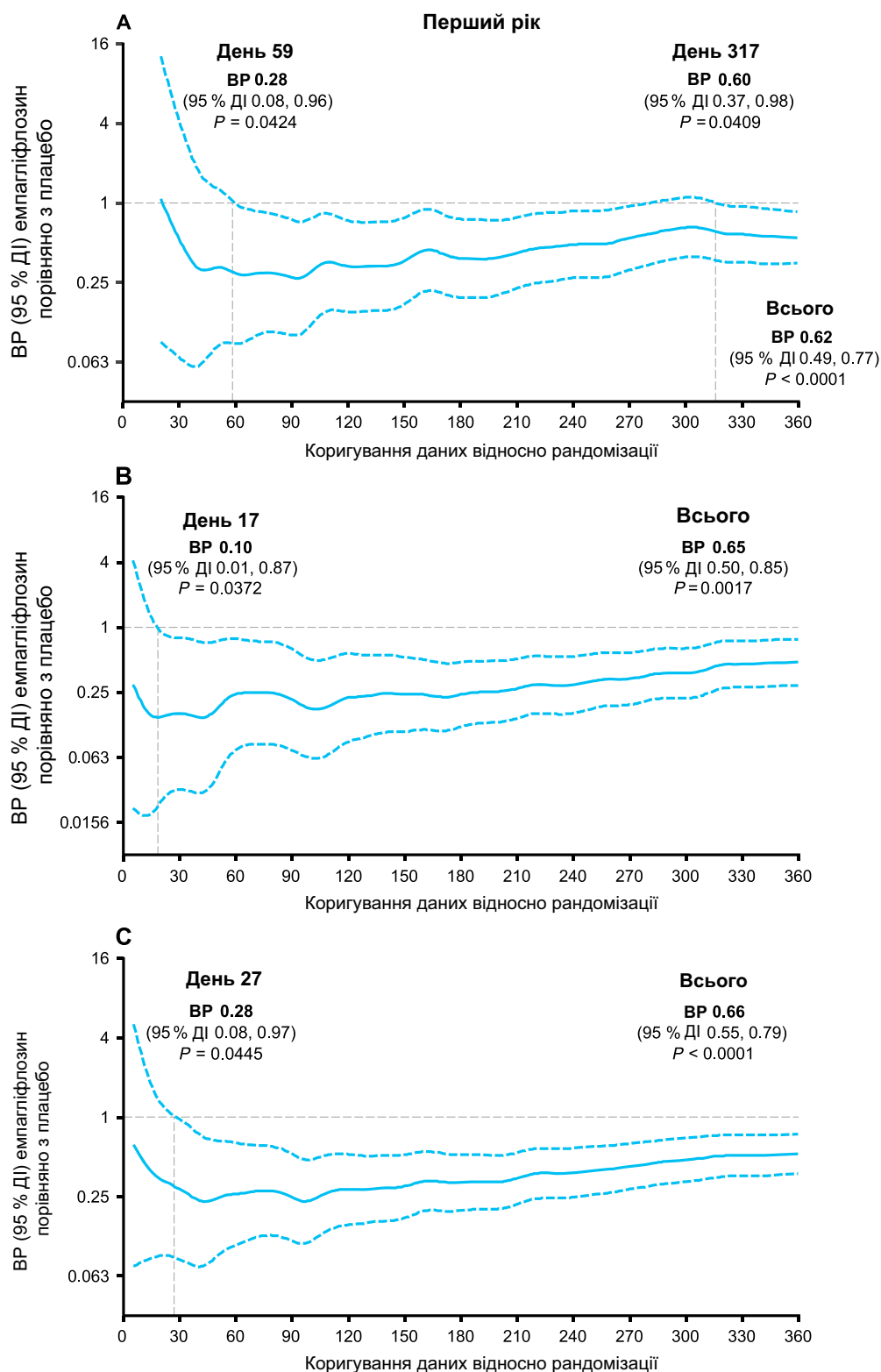


Рис. 1. Згладжені криві для послідовних відношень ризику (ВР; 95 % довірчі інтервали [ДІ]) для емпагліфлозину порівняно з плацебо для (А) серцево-судинної смерті, (В) госпіталізації через серцеву недостатність та (С) госпіталізації через серцеву недостатність/сердечно-судинної смерті (крім летального інсульту), де вертикальна лінія день, коли користь досягає статистичної значущості.

Примітки: Відношення ризиків та ДІ 95 % наведені відносно моменту цензурування даних — на масиві пролікованих учасників. Узагальнені результати застосовні до всієї тривалості дослідження.

Минуща втрата значущості спостерігалася приблизно на 300-й день, після чого відзначався стійкий ефект протягом усього періоду випробування із загальним ВР 0,62 (0,49, 0,77), $P < 0,0001$. Щодо ГСН, зниження ризику при застосуванні емплагліфозину порівняно з плацебо досягло статистичної значущості на 17-й день (0,10 [0,01, 0,87], $P = 0,0372$) зі стійкою значущістю протягом усього періоду випробування та загальним ВР 0,65 (0,50, 0,85), $P = 0,0017$. Подібним чином, для комбінованого наслідку СС смерті або ГСН зниження ризику при застосуванні емплагліфозину досягло значущості на 27-й день (0,28 [0,08, 0,97], $P = 0,0445$) і зберігалася протягом усього періоду спостереження із загальним ВР 0,66 (0,55, 0,79), $P < 0,0001$ (Рис. 1).

Висновки

Хоча було запропоновано кілька механізмів для пояснення корисного впливу лікування інгібіторами НЗКТГ-2 на СС явища, посередницькі аналізи дослідження EMPA-REG OUTCOME показали, що найсильнішим медіатором зниження СС смерті було підвищення гематокриту (і гемоглобіну), що потенційно відображає гемоконцентрацію [7]. Хоча зменшення об'єму плазми (що призводить до покращення тиску наповнення лівого шлуночка [ЛШ] і зниження напруги стінки) може частково пояснити це явище, останні дані свідчать про те, що збільшення еритропоезу також може сприяти підвищенню гематокриту, оскільки протягом місяця лікування емплагліфозином рівень еритропоетину значно підвищується [8]. Імовірно, це ендогенне збільшення може покращити доставку кисню до ішемізованого міокарду, а також покращити роботу шлуночків (хоча екзогенна терапія препаратами, що стимулюють еритропоез у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, насправді пов'язана з підвищенням смертності) [9].

Крім того, було встановлено, що емплагліфозин порівняно з плацебо спричиняє значне зниження індексу маси ЛШ у осіб з ЦД 2-го типу та ішемічною хворобою сер-

ця. Ці корисні ефекти на регресію маси ЛШ спостерігалися рано, протягом 6-місячного періоду лікування [10]. Таке раннє виникнення користі від лікування емплагліфозином має важливі наслідки. При додаванні до відповідної фонові терапії (статири, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, контроль артеріального тиску та антитромбоцитарна терапія) емплагліфозин може бути корисним для пацієнтів із ЦД 2-го типу та АС ССЗ з точки зору захворюваності та смертності невдовзі після початку лікування. Профілактика СН є особливо важливою, оскільки поширеність цього захворювання у популяціях з ЦД 2-го типу, здається, зростає, а контроль традиційних факторів ризику СС, таких як на рівень глюкози, кров'яний тиск та ліпіди, як вбачається, є більш ефективним у запобіганні атеросклеротичних явищ, ніж проявів СН [3, 4, 11–13]. У пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду подібний ранній корисний вплив на СС смертність або погіршення СН спостерігався у пацієнтів, які отримували дапагліфозин [14], а також емплагліфозин порівняно з плацебо [15].

Загальні результати стосуються повної тривалості дослідження.

Також у таких популяціях емплагліфозин впливає на ремоделювання серця: у 2-х менших механістичних дослідженнях спостерігалася зниження діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів ЛШ через 6 місяців і 36 тижнів лікування емплагліфозином порівняно з плацебо [16, 17]. Крім цього, за даними нещодавнього дослідження, емплагліфозин був безпечним і добре переносився також при декомпенсації у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду, що додатково підтверджує ранній профіль користі / ризик інгібіторів НЗКТГ-2 [18].

На заключення, цей *post hoc* аналіз демонструє, що емплагліфозин забезпечує клінічно та статистично значущі СС переваги протягом кількох тижнів після початку лікування, які зберігаються протягом тривалого часу. Ця інформація може бути корисною для клініцистів, створюючи основу для терапевтичних рішень щодо визначення пріоритетів та індивідуальних методів

лікування для якнайшвидшого зменшення ризику серцево-судинних захворювань та смертності. Вона також може допомогти пацієнтам з ЦД 2-го типу і встановленим АС ССЗ розпізнати потенціал швидкої користі від призначеної терапії.

Подяки

Автори дякують дослідникам, координаторам та пацієнтам, які взяли участь у цьому дослідженні. Редакційну допомогу, що обмежується підготовкою ілюстрацій / об'єднанням коментарів авторів за фінансової підтримки Boehringer Ingelheim, надав Чарлі Беллінджер з Elevate Scientific Solutions.

Конфлікт інтересів

С.В. є головним дослідником рівня 1 у Канаді в галузі серцево-судинної хірургії. С.В. також отримав гранти та персональні гонорари за доповіді та участь у консультативній раді від AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Amgen, HLS, Merck, EOCI Pharmacomm Ltd, Novartis, Sun Pharmaceuticals та Toronto Knowledge Translation Working Group. Він також є президентом Канадської дослідницької групи з перекладу медичних та хірургічних знань. Л.А.Л. отримав фінансування на дослідження, надав СМЕ та/або виступав консультантом для AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi та Servier. Б.З. і отримав гранти на дослідження, надані його установі від Boehringer Ingelheim, а також гонорари від Janssen, Sanofi, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk і Merck. А.Ш. отримав фінансування від програми FRSQ-Junior 1 Scholars, AstraZeneca, Bayer-Canadian Cardiovascular Society, Roche Diagnostics, Novartis, Takeda, Boehringer Ingelheim та Akcea.

М.М. та А.П.О. є співробітниками Boehringer Ingelheim. Д.Ф. отримав гонорари від Sanofi, Merck & Co., Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly and Company та Boehringer Ingelheim і був членом ради моніторингу даних та безпеки для Novo Nordisk. М.Н.К. отримав гранти на дослідження від AstraZeneca та Boehringer Ingelheim, а також гонора-

ри за консультації від Amarin, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck (Diabetes), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi і Vifor Pharma. К.В. повідомляє про отримання гонорарів від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, MSD і Sanofi. С.Е.І. отримав гонорар за лекції, консультативну роботу та/або керівництво клінічними випробуваннями від AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi/Lexicon, VTV Therapeutics, Merck та Abbott/Alere. Дж.Дж. на момент цього аналізу був співробітником Boehringer Ingelheim, а зараз працює у Novo Nordisk Limited, Гатвік, Великобританія.

Фінансування

Випробування EMPA-REG OUTCOME було профінансоване Альянсом з дослідження діабету Boehringer Ingelheim і Eli Lilly and Company.

Внески авторів

С.В. написав перший проект. Усі автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства, несуть повну відповідальність за весь зміст і редакційні рішення, були залучені на всіх етапах розробки рукопису та затвердили його остаточну версію. М.М. надала статистичні експертні дані. М.М. та С.В. є гарантами цієї роботи.

Заява про доступність даних

Спонсор випробування EMPA-REG OUTCOME (Boehringer Ingelheim) зобов'язався відповідально поширювати звіти про клінічні дослідження, пов'язані клінічні документи та дані клінічних досліджень на рівні пацієнта. Дослідникам пропонується надсилати запити через вебсайт: <https://trials.boehringer-ingelheim.com>.

Вперше опубліковано: Subodh Verma, Lawrence A. Leiter, Bernard Zinman et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME Trial. ESC Heart Failure 2021; 8: 2603–2607. DOI: 10.1002/ehf2.13374.

Література

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Hui-kuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O’Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D’Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
3. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born BH, Peters RJ, Knops RE. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials. *Diabetes Care* 2018; 41: 1142–1148.
4. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
6. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME[®] trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363–370.
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 356–363.
8. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Juni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation* 2020; 141: 704–707.
9. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1274–1282.
10. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Juni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019; 140: 1693–1702.
11. Lee MMY, Sattar N, McMurray JJV, Packard CJ. Statins in the prevention and treatment of heart failure: a review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 41.
12. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens* 2020; 26: 1.
13. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, Wang KQ, Zou YZ, Ge JB. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 305–315.
14. Sabatine MS, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski PJ, Sjöstrand M, Solomon S, McMurray JJV. Timing of onset of clinical benefit with dapagliflozin in patients with heart failure: an analysis from the Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF). *Circulation* 2019; 140: Paper Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2019, Philadelphia, PA, November 16, 2019.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Pocock S, Carson PE, Anand IS, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller AB, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021; 143: 326–336.
16. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, MarkPB, McMurrayJJV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143: 516–525.
17. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Cordero AR, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ, EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020.
18. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 713–722. *ESC Heart Failure* 2021; 8: 2603–2607 DOI: 10.1002/ehf2.13374.

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу*

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи**

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінса® з метформіном в 1 таблетці³

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НСІ)

* У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюваннями*

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

* На додачу до зниження рівня глюкози лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги та зниження артеріального тиску. ** Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсуліном в анамнезі^{1,2}; DPP4i: Sitagliptin, Incretin 5, Tachin 1, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME³. Обслуговування, дози та види характеристик рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(10):21-8.

1. Джардінс®, Інструкція для медичного застосування, квітень 2020 р. 2. Сінджарді®, Інструкція для медичного застосування, грудень 2019 р.

* Зниження відсоточного ризику СС-смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсуліном в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, манітол та інші. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсуліну. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділ «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»***. Спосіб застосування та дози***. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапію і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовують при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче) і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном***. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®, Р.Л. № UA/1498/01/01, UA/1498/01/02. Виробник «Берінгер Інтернаціонал Фарма Тейбл & Ко. КГ», Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коллоїдний, крохмаль дріждий коллоїдний безводний, маліно старат, плівкова оболонка Фрабур® Papipe 02B00006. Лікарська форма. Таблетка, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінації пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання. Лікування

цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтичної та режиму фізичних навантажень; якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримували терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»***. Спосіб застосування та дози***. Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (Cl_{CR} ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ® застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога швидше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний ацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (Cl_{CR} < 30 мл/хв); гострі стані, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тяжкий гіпоглікемічний або декомпенсований стан, нязворотно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції***. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Інші окремі побічні реакції»***). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®, Р.Л. № UA/1572/01/01 – таблетки 12,5 мг/1000 мг; Виробник «Берінгер Інтернаціонал Фарма Тейбл & Ко. КГ», Німеччина або «Берінгер Інтернаціонал Елліс А. Ел», Греція. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі хвороб здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Пацієнтам стосовно медичної інформації, будь ласка, надішліть на електронну адресу: MEDIA@medicalinformation.kbr@boehringer-ingenheim.com. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та пошкоджень при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інтернаціонал», що мають відношення до виледреного виводу, слід звертатися за телефоном +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або електронною поштою: PC_local_ukraine@boehringer-ingenheim.com.

PC-UA-100476 Metabolism SYNJARDY-05.20
Представництво «Берінгер Інтернаціонал ПУБ Ліміт ед Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 26А, 3-й поверх, тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**