

Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Хасанов Н. Р.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа продемонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистых событий, развития и декомпенсации сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Улучшение прогноза СН может быть обусловлено не только сахароснижающим эффектом этого класса препаратов. В исследовании DAPA-HF у пациентов с СН с низкой фракцией выброса было продемонстрировано преимущество дапаглифлозина в снижении частоты сердечно-сосудистой смерти, ухудшения течения СН, улучшение симптомов СН по сравнению с плацебо, независимо от наличия СД2 и проводимой рекомендованной базовой терапии СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, сахарный диабет, эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, дапаглифлозин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

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

АД — артериальное давление, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ББ — бета-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, гСН — госпитализации по поводу сердечной недостаточности, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, КССС — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, ННМ — мембранные натрий/протоновые обменники, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 29.07.2020

Рецензия получена 06.08.2020

Принята к публикации 14.08.2020



Для цитирования: Хасанов Н. Р. Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4049. doi:10.15829/1560-4071-2020-4049

Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Khasanov N. R.

SGLT2 inhibitors have been shown to reduce the risk of cardiovascular events and the development and decompensation of heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes (T2D). The improved prognosis in HF may be related not only to the hypoglycemic effect of this drug class. The DAPA-HF study, which included patients with HF with reduced ejection fraction, demonstrated the benefit of dapagliflozin in reducing the risk of cardiovascular death and worsening HF, as well as improving HF symptoms compared to placebo, regardless of the presence of T2D and the recommended therapy for HF.

Key words: heart failure, reduced ejection fraction, diabetes, effects of SGLT2 inhibitors, dapagliflozin.

Relationships and Activities: none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Corresponding author:

ybzip@mail.ru

Received: 29.07.2020 **Revision Received:** 06.08.2020 **Accepted:** 14.08.2020

For citation: Khasanov N. R. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4049. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4049

В ряде крупномасштабных клинических исследований ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) показали свое преимущество в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности (СН) перед стандартной терапией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

(СД2) и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска [1-3]. В т.ч. выраженный эффект иНГЛТ-2 на СН был продемонстрирован в исследованиях CANVAS и DECLARE-TIMI 58, куда включались пациенты не только с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с факторами риска [2, 3]. Таким образом, иНГЛТ-2 показали свою

эффективность как в предотвращении развития, так и в лечении СН. При этом снижение частоты госпитализаций наблюдалось уже на ранних этапах после включения пациентов в исследования, что позволяет говорить о влиянии на СН различных, не только сахароснижающих, механизмов действия иНГЛТ-2 [4-8]. Уровень глюкозы плазмы крови иНГЛТ-2 снижают у пациентов с СД2 за счет уменьшения до 50% реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек и глюкозурии в объеме 60-90 г/сут. [9-11]. Считается, что к несакхароснижающим механизмам, улучшающим течение СН, можно отнести диуретический эффект, уменьшение фиброза, изменение трансмембранного транспорта протонов (H^+), ионов натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}), снижение симпатической активности [4-8, 12-14]. В целом на сегодняшний день известно о реализации этих механизмов в сосудистые и гемодинамические, почечные, сердечные и метаболические эффекты иНГЛТ-2 (табл. 1) [15]. Таким образом, можно говорить о широком профиле влияния дапаглифлозина на СН как при наличии СД2, так и без него [16]. Продемонстрированное в исследовании Seman L, et al. (2013) отсутствие гипогликемии при применении иНГЛТ-2 у людей, не страдающих СД2 [17], в значительной мере снимает соответствующие опасения при принятии решения о назначении дапаглифлозина пациентам с СН без СД2.

В первую очередь, следует отметить способность иНГЛТ-2 влиять на пред- и постнагрузку. Считается, что уменьшение преднагрузки обусловлено натрийуретическим и диуретическим эффектом, вызванным натрийурезом с последующим осмотическим диурезом при ингибировании натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) в проксимальных канальцах почек [18, 19]. Кроме того, натрийурез регулирует тубулогломерулярную обратную связь, проявляющуюся

в констрикции приносящей артериолы и снижении внутриклубочкового давления, тем самым обеспечивая защиту клубочков почек. Хорошо известно о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), относящихся к одним из базовых препаратов в лечении СН, вызывать дилатацию выносящей артериолы. В исследованиях иНГЛТ-2 большинство пациентов с СН принимали те или иные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, одновременное применение этих препаратов может способствовать совместному влиянию на давление в клубочках [5]. В свою очередь, выявлена способность иНГЛТ-2 уменьшать интерстициальную жидкость наряду с повышением гематокрита и лучшей доставкой кислорода к тканям [20-23]. Было показано, что дапаглифлозин уменьшает содержание натрия в тканях [24, 25]. Существуют важные различия между иНГЛТ-2 и традиционными диуретиками. Сравнительное исследование дапаглифлозина и гидрохлоротиазида показало снижение объема плазмы и увеличение массы эритроцитов на фоне приема дапаглифлозина [9]. При сравнении дапаглифлозина с петлевым диуретиком буметанидом, также способствующим уменьшению уровня натрия и интерстициальной жидкости, оказалось, что в отличие от буметанида, дапаглифлозин обеспечивал эти эффекты без существенного уменьшения внутрисосудистого объема [26]. По мнению Verma S и McMurray J (2018), способность иНГЛТ-2 селективно снижать интерстициальную жидкость без уменьшения внутрисосудистого объема может ограничивать негативную рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую в ответ на уменьшение внутрисосудистого объема при применении традиционных диуретиков [5].

Таблица 1

Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ2

<p>Сосудистые и гемодинамические эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение артериального давления • Уменьшение жесткости артериальных сосудов • Улучшение эндотелиальной функции • Уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом • Уменьшение преднагрузки и постнагрузки • Увеличение гематокрита • Уменьшение активации симпатической нервной системы 	<p>Метаболические эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потеря веса • Уменьшение общего и висцерального ожирения • Увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот • Повышение чувствительности к инсулину • Снижение уровня мочевой кислоты • Уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения
<p>Кардиальные эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза • Обратное ремоделирование сердца • Улучшение энергетики миокарда • Уменьшение кардиального оксидативного стресса • Ингибирование Na^+/H^+ обменника • Уменьшение накопления эпикардального жира 	<p>Почечные эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы • Уменьшение внутриклубочкового давления • Увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии • Уменьшение альбуминурии • Уменьшение ренального оксидативного стресса • Сохранение функции почек • Увеличение эритропоэтина

Снижение постнагрузки обеспечивается ранее установленным в исследованиях с дапаглифлозином и другими иНГЛТ-2 снижением артериального давления (АД), жесткости стенок артерий, периферического сопротивления и улучшением функции эндотелия, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению ремоделирования сердца и сосудов [1-3, 27-29]. Важным аспектом является способность иНГЛТ-2 снижать массу миокарда [30-33]. Была показана способность дапаглифлозина снижать у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) массу миокарда ЛЖ одновременно с систолическим АД, массой тела, инсулинорезистентностью, висцеральной жировой тканью, подкожной жировой тканью и уровнем С-реактивного белка [34]. Возможность снижать уровень воспаления и фиброза относится к весьма существенным эффектам иНГЛТ-2. Развитие фиброза миокарда приводит к нарушению его структуры и ускоряет развитие СН [35]. Исследования на экспериментальной модели показали способность дапаглифлозина уменьшать фиброзные изменения миокарда путем подавления синтеза коллагена в результате повышения активности макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов [36]. Вместе с тем, эпикардальное и периваскулярное отложение жировой ткани способствуют ухудшению функции миокарда и развитию СН [37]. В исследовании Sato T, et al. (2018) было установлено, что дапаглифлозин уменьшает объем эпикардальной жировой ткани [38]. В свою очередь, канаглифлозин на 17% повышал уровень противовоспалительного адипокина адипонектина и понижал уровень воспалительного цитокина интерлейкина-6 [39]. Таким образом, иНГЛТ-2 могут оказывать положительное влияние на функцию фибробластов и объем эпикардальной жировой ткани, улучшая структуру и функцию миокарда, замедляя развитие СН [5].

Было установлено, что у пациентов с СН наблюдается увеличение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и нарушение его внутриклеточного обмена, что ведет к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и ранней постдеполяризации кардиомиоцитов, провоцирующей развитие нарушений ритма [40]. Показана способность иНГЛТ-2 ингибировать мембранные натрий/протоновые обменники (NHE) изоформ 1 и 3. Активация NHE, обнаруженная у пациентов с СН и с СД2, приводит к увеличению содержания клеточного Na^+ и опосредованно, через аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый Na^+/Ca^{2+} -обмен, к увеличению внутриклеточного и снижению митохондриального Ca^{2+} [4, 25]. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в митохондриях ухудшает кальций-индуцированную стимуляцию цикла Кребса и снижает продукцию АТФ и митохондриальную антиоксидантную способность [4, 41, 42]. Ингибирование NHE кардиомиоцитов (изоформы 1) способствует улучше-

нию функции миокарда через снижение уровня Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме с одновременным повышением уровня Ca^{2+} и выработки АТФ в митохондриях [4, 25, 41]. При СН повышается экспрессия NHE изоформы 3 в проксимальных канальцах почек и увеличивается реабсорбция Na^+ . Ингибирование NHE изоформы 3 способствует натрийурезу, дополняя эффект ингибирования иНГЛТ-2 по восстановлению натриевого гомеостаза в организме и уменьшению признаков СН [4, 43].

Нарушение энергетического баланса с вовлечением различных механизмов характерно и для СД2, и для СН. Ухудшается утилизация потенциальных источников энергии, происходит накопление промежуточных продуктов катаболизма свободных жирных кислот, что может привести к липотоксичности, нарушению клеточного обмена Ca^{2+} , снижению выработки АТФ и дисфункции миокарда [44]. Установлено, что иНГЛТ-2 несколько увеличивают выработку глюкогона и кетонового β -гидроксипутирата [20, 45]. Использование кетоновых тел для выработки АТФ миокардом повышается пропорционально их доставке к кардиомиоцитам, при этом снижается утилизация других потенциальных источников энергии — свободных жирных кислот и глюкозы [46, 47]. Возможно, именно кетоновые тела могут служить наиболее оптимальным источником энергии в условиях имеющегося при СН энергетического дисбаланса, способствующим повышению эффективности работы миокарда [20, 45, 46, 48].

Таким образом, иНГЛТ-2 оказывают множественное действие на патогенетические механизмы СН. В настоящее время открываются возможности применения иНГЛТ-2 для профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений, развития и ухудшения течения СН у пациентов с СД2 и без СД2. В 2019г были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по оценке влияния дапаглифлозина на частоту ухудшения течения СН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) DAPA-HF [16]. В исследование было включено 4744 взрослых пациента с СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA со сниженной ФВ ЛЖ <40% (СНнФВ) в течение последних 12 мес., повышением уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида, расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и получающих, при отсутствии противопоказаний, стандартную терапию по поводу СН, в т.ч. иАПФ/БРА или валсартан/сакубитрил — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), бета-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), последние включались в схему лечения, если лечащий врач считал это целесообразным. Пациенты с СД2 продолжали прини-

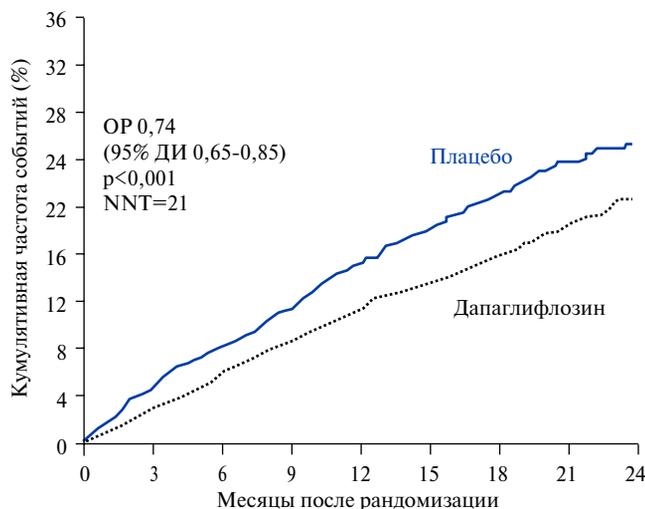


Рис. 1. Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть либо гСН, либо обращения за неотложной помощью по поводу СН.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, NNT — число пациентов, которое необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки.

мать сахароснижающую терапию. В исследование не включались пациенты, уже получающие иНГЛТ-2 или с непереносимостью иНГЛТ-2, текущей декомпенсацией СН, систолическим АД <95 мм рт.ст., сахарным диабетом 1 типа, перенесенным в течение последних 12 нед. инсультом или транзиторной ишемической атакой, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризацией, 3-кратным повышением уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, 2-кратным повышением уровня билирубина плазмы крови и рядом некоторых других ограничений [49]. Особенностью DAPA-HF явилось то, что это первое подобное исследование иНГЛТ-2, в которое были включены 2139 пациентов с СД2 и 2605 пациентов без СД2. Целью исследования было оценить эффективность дапаглифлозина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению. Первичная конечная точка была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть или ухудшение течения СН (госпитализация или срочное посещение врача в связи с необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов по поводу СН). Основную вторичную конечную точку составляла совокупность случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН (гСН). Кроме того, оба этих показателя учитывались по отдельности, а также оценивалось изменение симптоматики СН, определяемое по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (КССО), ухудшение функции почек (снижение СКФ более, чем на 50%, терминальная почечная недостаточность, необходимость в системном гемодиализе или ренальная смерть) и смерть от всех причин. При анализе безопасности учитывались нежела-

тельные явления, связанные с прекращением лечения, а также наступление гипогликемии или диабетического кетоацидоза, переломы костей, ампутации и некоторые другие [16].

Исследование проводилось в 20 странах на различных континентах, были включены представители разных рас. Дапаглифлозин получали 2373 пациента и 2371 пациент составили группу плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 18,2 мес., максимально — 27,8 мес. В обеих группах средний возраст пациентов приближался к 66 годам, 23% из общего числа были женщины. У большинства пациентов был установлен II (>67%) или III (32%) ФК по NYHA, а также ишемический генез СН (55,5% в группе дапаглифлозина и 57,3% в группе плацебо). Фибрилляция предсердий наблюдалась у 38% включенных в исследование лиц. В каждой из групп 42% пациентов страдали СД2, причем у 3% СД2 был впервые выявлен во время исследования. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов, получавших рекомендованные в лечении СН лекарственные препараты. Так, 93,5% в обеих группах получали диуретики, иАПФ/БРА — 84,5% в группе дапаглифлозина и 82,8% в группе плацебо, 11% получали АРНИ, ББ — 96% и около 71% пациентов получали АМКР. У трети пациентов была проведена ресинхронизирующая терапия или установлены кардиовертеры-дефибрилляторы. Сахароснижающая терапия пациентов с СД2 соответственно назначениям включала бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

В результате исследования DAPA-HF была установлена значительно меньшая частота наступления первичной конечной точки среди пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (16,3% и 21,2% пациентов, соответственно, отношение рисков (ОР) 0,74 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,85); $p < 0,001$) (рис. 1). Относительный риск наступления сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения СН в виде гСН или экстренного обращения к врачу при приеме дапаглифлозина снижается на 26%. Для того чтобы избежать одного события, входящего в состав комбинированной первичной конечной точки, в ходе исследования необходимо было пролечить дапаглифлозином 21 пациента (95% ДИ 15-38). Преимущество дапаглифлозина распространялось на все составляющие первичной конечной точки. Ухудшение течения СН (гСН либо обращения за неотложной помощью по поводу СН) наблюдалось у 10% пациентов в группе дапаглифлозина и у 13,7% — в группе плацебо (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-0,83)) (рис. 2). При этом среди пациентов из группы дапаглифлозина госпитализировано по поводу СН было 9,7% по сравнению с 13,4% пациентов в группе плацебо (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-

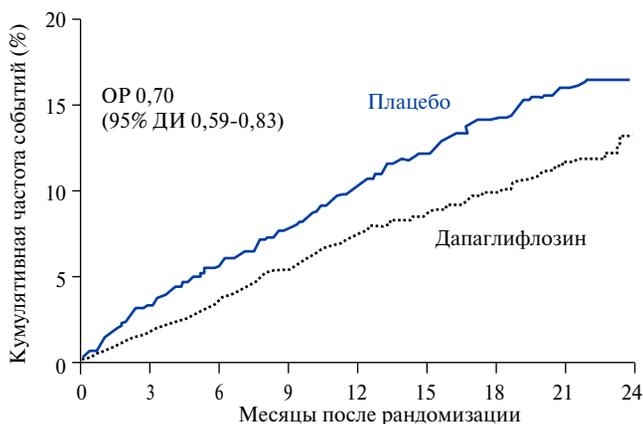


Рис. 2. Компонент первичной конечной точки: события ухудшения течения СН. **Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

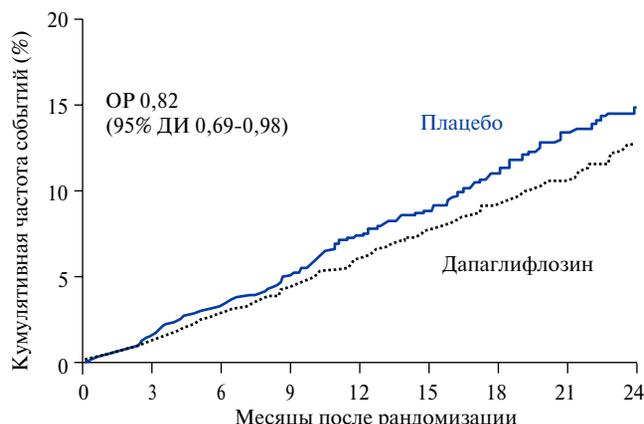


Рис. 3. Компонент первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть. **Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

0,83)). Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 9,6% пациентов, получавших дапаглифлозин, vs 11,5% пациентов, получавших плацебо (ОР 0,82 (95% ДИ 0,69-0,98)) (рис. 3). Также на фоне приема дапаглифлозина чаще наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СН: увеличение суммы баллов по КССQ более чем на 5 за период наблюдения зарегистрировано у 58,3% пациентов vs 50,9% пациентов, принимавших плацебо ($p < 0,001$). Изменение баллов КССQ на 5 и более считается клинически значимым. В свою очередь, в группе дапаглифлозина было меньшее число пациентов, у которых наблюдалось ухудшение симптомов — 25,3% vs 32,9% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 0,84 (95% ДИ 0,78-0,90), $p < 0,001$). Частота почечных исходов не различалась между группами лечения. Весьма важной вторичной конечной точкой исследования была смерть от всех причин. В общей сложности смерть наступила у 276 пациентов (11,6%) в группе дапаглифлозина и 329 пациентов (13,9%) в группе плацебо. Относительный риск наступления смерти от всех причин при приеме дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ был на 17% ниже, чем при приеме плацебо (ОР 0,83 (95% ДИ 0,71-0,97)).

Серьезные нежелательные явления встречались у 2,7% пациентов в группе плацебо и у 1,6% пациентов в группе дапаглифлозина. Выраженная гипогликемия и диабетический кетоацидоз были редки и встречались только у пациентов с СД2.

Влияние дапаглифлозина на первичную конечную точку было одинаковым во всех подгруппах пациентов — моложе и старше 65 лет, у мужчин и женщин, среди представителей разных рас и регионов, с разным индексом массы тела и функцией почек. Преимущество дапаглифлозина наблюдалось у пациентов с различным происхождением СНнФВ и, что представляется очень важным, у пациентов как с наличием, так и отсутствием СД2 [16].

Представляется весьма важным, что данный результат был получен на фоне стандартной современной терапии СН. Валсартан/сакубитрил в исследовании PARADIGM-HF показал способность к снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти и гСН на 20% по сравнению с уже доказавшим свою эффективность эналаприлом [50]. В исследовании DAPA-HF 10,7% пациентов получали АРНИ. Следует отметить, что эффективность дапаглифлозина не зависела от наличия или отсутствия АРНИ в схеме лечения СН (ОР 0,75 (95% ДИ 0,50-1,13) и 0,74 (95% ДИ 0,65-0,86), соответственно, p для взаимодействия = 1). По данным ретроспективного анализа исследования DAPA-HF, преимущество дапаглифлозина также не зависело от назначения иАПФ/БРА, ББ, АМКР (~29% пациентов не получали АМКР) и доз этих препаратов, а также от применения дигоксина, ивабрадина, диуретиков и имплантированных устройств. Лекарственные взаимодействия с антиагрегантами, антикоагулянтами и статинами не описаны. Вместе с тем, дегидратация чаще встречалась у пациентов, принимавших диуретики, в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо. Аналогичная тенденция наблюдалась и среди пациентов, получавших АМКР в дозе $\geq 50\%$ от рекомендуемой или комбинированную терапию иАПФ/БРА, ББ и АМКР или ББ и иАПФ/БРА в дозе $\geq 50\%$ от рекомендуемой [51]. Очевидно, что на данный результат повлиял известный диуретический эффект, позволяющий рассмотреть сочетание иНГЛТ-2 с традиционными диуретиками у пациентов с СН и признаками застоя.

Успешное применение результатов исследования в повседневной клинической практике во многом зависит от правильного выбора профиля пациента, соответствующего новой схеме лечения. Как правило, при этом учитываются критерии включения/исключения в исследование.

В отношении назначения дапаглифлозина при СН следует рассматривать стабильных пациентов с СНнФВ

(ФВ <40%) II-IV ФК по NYHA, получающих любой вариант базовой медикаментозной терапии. Кроме того, дапаглифлозин может быть применен и после ресинхронизирующей терапии или установки кардиовертера-дефибриллятора. Исторически иНГЛТ-2 появились в качестве сахароснижающих препаратов и первые данные о высокой эффективности в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий и улучшения течения СН были получены у пациентов с СД2. Результаты исследования DAPA-HF свидетельствуют об эффективности дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ независимо от наличия СД2. Следовательно, улучшение прогноза и тяжести течения СН при назначении дапаглифлозина может быть достигнуто у большинства курируемых пациентов как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах лечения. Вместе с тем, следует учитывать, что в исследование DAPA-HF не включались пациенты с текущей декомпенсацией СН, гипотонией, значительным повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и билирубина плазмы крови, перенесенным в течение последних 12 нед. атеротромботическим событием в церебральном или коронарном бассейнах, реваскуляризацией коронарных артерий. В отношении данной категории пациентов в настоящий момент отсутствует достаточная информация об эффективности и безопасности дапаглифлозина.

Хорошо известно, что наибольшая эффективность лечения СН наблюдается при достижении в ходе лечения максимальных переносимых доз лекарственных препаратов. В реальной клинической практике пациенты с СН нередко не достигают необходимых доз иАПФ или БРА, АРНИ, ББ, АМКР. По данным регистра СНАМР-HF только 1% пациентов с СНнФВ в реальной клинической практике принимает 3 препарата базовой терапии одновременно и в целевых дозах [52]. Потому факт, что применение дапаглифлозина показало равную эффективность на фоне каждого из препаратов, входящего в стандартную терапию СН или любой их комбинации, различных доз этих препаратов, в т.ч. <50% от целевой дозы, открывает новые возможности базового лечения СНнФВ и представляется особенно важным для повседневной практики. Например,

дапаглифлозин может быть назначен амбулаторному пациенту с СНнФВ II ФК по NYHA, который получает терапию иАПФ/БРА или другими препаратами в комбинации или в монотерапии, в максимально переносимых или меньших дозах, так же как и госпитальному пациенту с III-IV ФК, получающему комбинированную терапию иАПФ/БРА, ББ, АМКР и другими препаратами, при условии отсутствия декомпенсации СН. Дапаглифлозин способен повысить эффективность лечения СН в большинстве клинических ситуаций и при различной исходной терапии, что позволяет значительно расширить современные возможности врача. Ключевым фактором для принятия решения о назначении дапаглифлозина является определение у пациента стабильного течения симптомной СНнФВ.

В заключение следует отметить, что множественные эффекты иНГЛТ-2 способствуют улучшению течения и прогноза СН. Полученные в исследовании DAPA-HF результаты открывают новые возможности лечения пациентов с СН. Терапия дапаглифлозином, в дополнение к общепринятому рекомендованному лечению СН у пациентов с низкой ФВ, позволяет добиться значительного преимущества, в первую очередь, в снижении частоты развития декомпенсации СН, летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам и от всех причин. Результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для регистрации 13 июля 2020г нового показания для назначения дапаглифлозина на территории Российской Федерации: “сердечная недостаточность (II-IV ФК по NYHA) со сниженной ФВ у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН” [53]. В недавно опубликованном документе с изложением позиции экспертов Европейского общества кардиологов дапаглифлозин на сегодняшний день является единственным препаратом в своем классе, который предлагается к рассмотрению в составе базового лечения СНнФВ вне зависимости от наличия СД2 [15].

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
- Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation.* 2018;138:1904-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation.* 2017;136:1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab.* 2018;44:457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
- Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.

10. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:11-26. doi:10.1038/nrneph.2016.170.
11. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes.* 2013;62:3324-8. doi:10.2337/db13-0604.
12. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, et al. Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseoglitoflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44:522-5. doi:10.1111/1440-1681.12725.
13. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018;9:421. doi:10.3389/fendo.2018.00421.
14. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(2):169-79. doi:10.1016/j.jaccbts.2019.11.007.
15. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; Jul 2. doi:10.1002/ejhf.1954.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2(2):152-61. doi:10.1002/cpdd.16.
18. Verma S, McMurray JJV, Cherney DLZ. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
19. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59:1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x.
20. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
21. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
22. Heerspink HJL, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
23. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32. doi:10.15420/ecr.2018.34.2.
24. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
25. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7.
26. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes* 2018; *Obes Metab.* 20:479-87. doi:10.1111/dom.13126.
27. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:26. doi:10.1186/s12933-017-0510-1.
28. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:29. doi:10.1186/s12933-017-0511-0.
29. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8.
30. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:229. doi:10.1186/s12872-017-0663-6.
31. Natafi A, Nesti L, Fabiani I, et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:130. doi:10.1186/s12933-017-0615-6.
32. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:97. doi:10.1186/s12933-016-0419-0.
33. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. EMPA-HEART CardioliNK-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease [abstract]. *Circulation.* 2018;138(25):A19332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
34. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;00:1-12, Jun 24;ehaa419. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
35. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol.* 2006;14:49-60. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.005.
36. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
37. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22:889-902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1.
38. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
39. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
40. Bers DM. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:107-27. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153308.
41. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60:568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
42. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange prevents sudden death in a guinea pig model of heart failure. *Circ Res.* 2014;115:44-54. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.303062.
43. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:78-89. doi:10.1177/1479164114561992.
44. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
45. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017;77:65-72. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005.
46. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e005066. doi:10.1161/JAHA.116.005066.
47. Stowe KA, Burgess SC, Merritt M, et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. *FEBS Lett.* 2006;580:4282-7. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.068.
48. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC: basic to translational science.* 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jaccbts.2016.11.009.
49. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. 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.* 2019;21:665-75. doi:10.1002/ejhf.1432.
50. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
51. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *European Heart Journal.* 2020;0:1-14. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183.
52. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
53. Instructions for medical use of the drug Forsiga® (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg). Registration certificate no. LP 002596 dated 21.08.2014. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.