

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

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

Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью

Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В. Г.

В статье проанализированы новые результаты рандомизированных клинических исследований по применению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и без него. Более подробно освещены данные последних исследований EMPEROR reduced, VERTIS CV, SOLOIST-WHF, SCORED.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Коваленко Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9202-3522, Ложкина М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8744-4015, Арабидзе Г. Г.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3370-3506, Крякушкин В. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: нет.

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

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NHE1 — Na⁺/H⁺-обменник 1 изоформы, NHE3 — Na⁺/H⁺-обменник 3 изоформы, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 09.12.2020

Рецензия получена 30.12.2020

Принята к публикации 12.01.2021



Для цитирования: Коваленко Е. В., Ложкина М. В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В. Г. Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4235. doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure

Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Arabidze G. G., Kryakushkin V. G.

The article analyzes the new results of randomized clinical trials on the use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with cardiovascular diseases, heart failure with and without type 2 diabetes. The data of the latest studies (EMPEROR reduced, VERTIS CV, SOLOIST-WHF, SCORED) are presented in more detail.

Key words: heart failure, type 2 diabetes, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin.

Relationships and Activities: none.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Kovalenko E. V. ORCID: 0000-0001-9202-3522, Lozhkina M. V. ORCID: 0000-0001-8744-4015, Arabidze G. G.* ORCID: 0000-0003-3370-3506, Kryakushkin V. G. ORCID: none.

*Corresponding author: arabidze@mail.ru

Received: 09.12.2020 **Revision Received:** 30.12.2020 **Accepted:** 12.01.2021

For citation: Kovalenko E. V., Lozhkina M. V., Arabidze G. G., Kryakushkin V. G. Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4235. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4235

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной мировой проблемой в здравоохранении и одной из наиболее частых причин госпитализаций. В нашей стране ХСН стала поводом для госпитализации у 16,8% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Несмотря на глобальные достижения в лечении ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным и ухудшается

пропорционально увеличению тяжести функционального класса (ФК по NYHA). Так, у больных ХСН I-II ФК средняя продолжительность жизни составляет 7,8 лет и резко сокращается до 4,8 лет среди пациентов с III-IV ФК. При этом средняя годовая смертность в популяции больных с клинически выраженной ХСН приближается к 12% [2]. За последние десятилетия увеличилась значимость в станов-

лении и прогрессировании ХСН сахарного диабета (СД). Наличие СД ухудшает прогноз больных с ХСН и повышает риск госпитализаций [3]. Общность патогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН и СД привела к возможности безопасного применения ряда сахароснижающих препаратов у больных с ХСН. К одной из групп гипогликемических средств с независимым от инсулина механизмом действия относятся ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), или глифлозины. В последнем пересмотре стандартов по оказанию помощи больным СД Американская ассоциация диабета рекомендует назначать иНГЛТ-2 всем пациентам с установленным диагнозом атеросклеротического ССЗ, пациентам из групп высокого риска их развития, а также пациентам с ХСН и/или хронической болезнью почек [4]. Препараты блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, приводя к глюкозурии и снижению уровня глюкозы в крови без увеличения риска развития гипогликемий. Благоприятное влияние препаратов на метаболические показатели приводит к более эффективному энергетическому обмену в кардиомиоцитах, развитию антиоксидантного и противовоспалительного действия с улучшением эндотелиальной функции [5, 6]. Препараты также обладают еще диуретическим и гемодинамическим эффектами. В основе диуретического действия лежит нарушение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [7, 8]. Натрийурез при приеме иНГЛТ-2 также обусловлен блокадой Na^+/H^+ -обменника 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. NHE является мембранным гликопротеином, участвующим в поддержании внутриклеточного pH и концентрации Na^+ . Установлено, что при ХСН возрастает экспрессия NHE3 в эпителии проксимальных канальцев нефрона с увеличением реабсорбции натрия. Глифлозины, блокируя обратное поступление натрия в канальцах почек, увеличивают диурез и благоприятно влияют на гемодинамические показатели, снижая объем циркулирующей крови, общее периферическое сопротивление сосудов. Поэтому назначение иНГЛТ-2 больным с ХСН будет приводить к уменьшению выраженности отека и улучшению течения заболевания. Доказано, что гиперэкспрессия NHE1 повышает пролиферацию гладкомышечных клеток. Поэтому блокада ионного транспортера будет тормозить процессы ремоделирования сосудистой стенки [9]. Кардиопротективное действие препаратов связывают, в т.ч., с ингибированием NHE1 и уменьшением натрия и кальция в цитоплазме при увеличении количества кальция в митохондриях миокарда. Влияние на Na^+/H^+ -обмен может улучшить чувствительность к диуретикам и эндогенным натрийуретическим пептидам, что, в свою очередь, будет способствовать уменьшению гипертрофии

миокарда сердца, прогрессирования фиброза и процессов ремоделирования [10, 11]. В исследованиях на животных препараты ингибировали синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов [12]. Также глифлозины снижают активность симпато-адреналовой системы [13]. Исходя из механизмов действия препаратов, назначение иНГЛТ-2 больным с ХСН является патогенетически обоснованным.

Доказательная база данной группы препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией пополняется ежегодно. Глифлозины выделяются своей эффективностью у больных с ССЗ среди других классов гипогликемических препаратов, обладающих сердечно-сосудистой безопасностью. Так, результаты ретроспективного когортного исследования показали явные преимущества иНГЛТ над ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в условиях реальной клинической практики. Были проанализированы базы данных Канады и Великобритании с оценкой 419734 историй болезни. Исследователи пришли к выводу, что глифлозины по сравнению с иДПП-4 снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт) на 24%, сердечной недостаточности (СН) на 57%, всех случаев смерти на 40% [14]. На сегодняшний день в нашей стране доступны к применению 4 представителя из этого класса лекарственных средств: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 впервые была проведена в многоцентровом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome, и результаты оказались обнадеживающими. В проекте приняли участие свыше 7 тыс. пациентов с СД 2 типа и подтвержденным ССЗ (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ИМ или инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий). Период наблюдения в среднем составил 3,1 года. Пациенты дополнительно к базисной терапии ССЗ, включавшей у большинства (до 81%) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА), у 65% пациентов — β -блокаторы, у 43% — диуретики, у 6% — антагонист минералокортикоидного рецептора (АМКР), получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут. (n=2345) или 25 мг/сут. (n=2342), либо плацебо (n=2333). В группах приема эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой регистрировалось достоверное снижение СССР на 38%, общей смертности на 32%. Препарат существенно снижал частоту в группах госпитализаций по поводу ХСН на 35% (отношение рисков (ОР) 0,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,85); госпитализации по поводу ХСН или назна-

Таблица 1

Основные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME: первичные и вторичные конечные точки

События	Плацебо, n=2333 (%)	Эмпаглифлозин, n=4687 (%)	ОР (95% ДИ)
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт	12,1	10,6	0,86 (0,74-0,99)
Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация из-за нестабильной стенокардии	14,3	12,8	0,89 (0,78-1,01)
Смерть по любой причине	8,3	5,7	0,68 (0,57-0,82)
Смерть по сердечно-сосудистой причине	5,9	3,7	0,62 (0,49-0,77)
Госпитализация по поводу ХСН	4,1	2,7	0,65 (0,50-0,85)
Госпитализация по поводу ХСН или смерть от ССЗ, за исключением инсульта	8,5	5,7	0,66 (0,55-0,79)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

чение петлевых диуретиков на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54-0,73; $p<0,001$); госпитализации по поводу ХСН или ССС или назначение петлевых диуретиков на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,56-0,73; $p<0,001$). Позитивная динамика показателей смертности стала отмечаться уже в начале наблюдения и сохранялась на протяжении всего исследования. На фоне приема эмпаглифлозина уменьшилась потребность в назначении диуретиков. Основные результаты исследования EMPA-REG Outcome отражены в таблице 1. Эффективность разных доз препарата была сопоставимой. Однако величина положительных сдвигов метаболических показателей была большей в группе приема 25 мг. Эмпаглифлозин замедлял темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (по формуле CKD-EPI), а также значимо уменьшал риск удвоения уровня креатинина на 44% ($p<0,001$) и вероятность начала заместительной почечной терапии на 55% ($p=0,04$) [15]. Препарат показал хорошую переносимость. Частота развития побочных эффектов, серьезных побочных эффектов и побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, в группах наблюдения не отличалась. Прием препарата приводил к ожидаемому увеличению риска развития генитальных инфекций.

В исследованиях CANVAS и CANVAS-R канаглифлозин также продемонстрировал достоверное преимущество по комбинированной первичной конечной точке (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; $p=0,02$). Риск госпитализаций из-за ХСН значимо сократился на фоне приема препарата на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87). Канаглифлозин показал значимый нефропротективный эффект с уменьшением комбинированной конечной точки по почечным исходам (устойчивое 40% снижение pСКФ, потребность в заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин) и выраженности альбуминурии. В группе канаглифлозина ожидаемо чаще регистрировались эпизоды мужской половой инфекции ($p<0,001$), случаи осмотического диуреза ($p<0,001$), грибо-

вой половой инфекции у женщин ($p<0,001$). Кроме этого, на фоне приема канаглифлозина были выше риск ампутации пальцев ног, ступней или ног и частота переломов, чем на плацебо ($p<0,001$) [16, 17]. Повышенный риск ампутаций при назначении канаглифлозина подтвердился результатами крупного популяционного исследования 2020г. При этом наиболее значимое повышение риска ампутаций отмечено в подгруппе пациентов 65 лет и старше с наличием ССЗ [18].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин не показал значимого влияния на первичную конечную точку. Однако препарат достоверно снижал комбинированную конечную точку, включающую ССС и частоту госпитализаций по поводу ХСН, на 17% и риск госпитализации из-за декомпенсации ХСН на 27% по сравнению с плацебо. Как и другие представители глифлозинов, канаглифлозин увеличивал риск развития генитальной инфекции ($p<0,001$) [19].

Положительное влияние иНГЛТ-2 на течение ХСН подтвердилось в исследовании CVD-REAL. Анализ данных >300 тыс. пациентов СД 2 типа, получавших в течение 4 лет дапаглифлозин или канаглифлозин или эмпаглифлозин, показал уменьшение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 39% ($p<0,001$) и общей смертности на 51% ($p<0,001$) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. На основании результатов был сделан вывод о наличии кардиопротективного класс-специфического эффекта ингибиторов SGLT-2 [20]. В недавнем масштабном метаанализе с оценкой эффективности применения иНГЛТ-2 у 38723 пациентов продемонстрировано значимое снижение риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 12%, ССС на 12%, госпитализаций по поводу ХСН на 32% и смерти от всех причин на 15% по сравнению с плацебо [21].

Итоги завершившегося в 2019г исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин назначался пациентам с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) как с СД, так и без

Таблица 2

Основные итоги исследования DAPA-HF

Результаты	Подгруппы наблюдения							
	Возраст <55 лет (n=636)		Возраст 55-64 лет (n=1242)		Возраст 65-74 лет (n=1717)		Возраст ≥75 лет (n=1149)	
	Плацебо n=296	Дапаглифлозин n=340	Плацебо n=630	Дапаглифлозин n=612	Плацебо n=887	Дапаглифлозин n=830	Плацебо n=558	Дапаглифлозин n=592
ССС или госпитализация по поводу СН/экстренное посещение врача из-за СН								
n (%)	53 (17,9)	52 (15,3)	131 (20,8)	96 (15,7)	184 (20,7)	135 (16,3)	134 (24,0)	103 (17,4)
ОР (95% ДИ), p	0,87 (0,60-1,28), 0,49		0,71 (0,55-0,93), 0,012		0,76 (0,61-0,95), 0,015		0,68 (0,53-0,88), 0,003	
ССС								
n (%)	29 (9,8)	28 (8,2)	70 (11,1)	60 (9,8)	107 (12,1)	79 (9,5)	67 (12,0)	60 (10,2)
ОР (95% ДИ), p	0,85 (0,51-1,43), 0,54		0,87 (0,62-1,23), 0,45		0,78 (0,58-1,04), 0,089		0,83 (0,58-1,17), 0,29	
Госпитализация по поводу СН/экстренное посещение врача из-за СН								
n (%)	29 (9,8)	34 (10,0)	90 (14,3)	52 (8,5)	117 (13,2)	86 (10,4)	90 (16,1)	65 (11,0)
ОР (95% ДИ), p	1,05 (0,64-1,72), 0,85		0,56 (0,40-0,78), 0,001		0,76 (0,58-1,01), 0,056		0,64 (0,47-0,88), 0,006	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть.

него, повлияли на пересмотр клинических рекомендаций по ХСН [22, 23]. В исследование было включено 4744 пациента с СН II ФК и выше, ФВ ЛЖ ≤40%. Все пациенты в зависимости от возраста были распределены в четыре подгруппы: 636 пациентов (13,4%) — моложе 55 лет; 1242 пациента (26,2%) — в возрасте 55-64 года; 1717 пациентов (36,2%) — от 64 до 74 лет и 1149 (24,2%) пациентов — 75 лет и старше. Дополнительно к медикаментозной терапии ХСН, включавшей иАПФ у 2661 больного (56,1%); АРА — 1307 больных (27,6%); ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) — 508 больных (10,7%); β-блокаторы — 4558 больных (96%); АМКР — 3370 больных (71%); диуретики — 4433 больных (93,4%), участники получали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. или плацебо. На фоне дапаглифлозина достоверно реже фиксировались случаи госпитализаций и обращений к врачу по поводу ухудшения течения ХСН или ССС по сравнению с плацебо (16,3% случаев vs 21,2% в группе плацебо, $p<0,001$). Полученный результат не зависел от наличия СД ($p=0,80$) [24]. Более значимое снижение первичной конечной точки (ССС или случаи ухудшения течения ХСН и связанных с этим госпитализаций и обращений к врачу) по сравнению с плацебо наблюдалось в подгруппе пациентов 75 лет и старше (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53-0,88; $p=0,003$) в основном за счет снижения риска госпитализаций из-за ХСН (табл. 2). В подгруппах 55-64 года и 75 лет и старше произошел более выраженный регресс вторичной конечной точки (ССС/случаи повторных госпитализаций по поводу ХСН) на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51-0,91; $p=0,01$) и на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53-0,94; $p=0,016$), соответственно.

Результаты второго исследования по оценке эффективности иНГЛТ-2 у пациентов ХСН с низкой

ФВ были представлены в августе 2020г. В исследование EMPEROR reduced включались пациенты 18 лет и старше с ХСН II-IV ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ ≤40% с уровнем N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа ≥600 пг/мл, если ФВ ЛЖ ≤30%; ≥1000 пг/мл, если ФВ ЛЖ 31-35%; и ≥2500 пг/мл, если ФВ ЛЖ >35%, с госпитализацией по поводу ХСН в течение предшествующих 12 мес. В программе не участвовали больные с острой декомпенсацией СН, с кардиомиопатиями накопления, тяжелыми пороками сердца, больные, перенесшие острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку в течение 90 дней, пациенты с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором или с сердечной ресинхронизирующей терапией в предшествующие 3 мес.; пациенты, ожидающие трансплантацию сердца. Средняя ФВ ЛЖ включенных в исследование составила 27%. Средний возраст пациентов — 67 лет, 76% мужчины. Рандомизировано 3730 пациентов в 2 группы наблюдения. Дополнительно к базисной терапии ХСН пациенты 1 группы ($n=1863$) получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг; 2 группы ($n=1867$) — плацебо. Медиана периода наблюдения — 16 мес. У основной части участников (75%) был II ФК ХСН. Только половина пациентов имела СД 2 типа. Нарушение функции почек верифицировано у 48% пациентов, которое отразилось снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Большинство пациентов получало оптимальную медикаментозную терапию: иАПФ или БРА — 70%; АРНИ — 19%; АМКР — 71%; β-блокаторы — 94%. Примерно треть пациентов (31%) была с установленным кардиовертером-дефибриллятором, а 12% — с сердечной ресинхронизирующей терапией. Первичная конечная точка включала ССС или госпитализацию по поводу ХСН. На фоне приема эмпа-

Таблица 3

Первичные и вторичные конечные точки исследования EMPEROR reduced

События	Эмпаглифлозин, n=1863 (%)	Плацебо, n=1867 (%)	ОР (95% ДИ)
Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу ХСН	19,4%	24,7%	0,75 (0,65-0,86)
Сердечно-сосудистая смерть	10%	10,8%	0,92 (0,75-1,12)
Госпитализация по поводу ХСН	13,2%	18,3%	0,69 (0,59-0,81)
Смерть от всех причин	13,4%	14,2%	0,92 (0,77-1,10)
Комбинированная почечная конечная точка (хронический гемодиализ, трансплантация почки, стойкое снижение рСКФ)	1,6%	3,1%	0,50 (0,32-0,77)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

глифлозина произошло достоверное снижение частоты первичной конечной точки на 25% по сравнению с плацебо — 19,4% vs 24,7% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65-0,86, $p<0,001$). При этом риск госпитализаций по поводу ХСН в основной группе уменьшился на 31% по сравнению с плацебо. Результаты исследования отражены в таблице 3. Зафиксировано достоверно меньшее общее количество госпитализаций в группе эмпаглифлозина — 388 vs 553 ($p<0,001$). Немаловажное значение имеет субанализ влияния эмпаглифлозина на функцию почек и риск развития новых случаев СД у больных с преддиабетом. Доказано, что снижение СКФ и протеинурия коррелирует с увеличением риска прогрессирования ССЗ и развитием осложнений. Нефропротективный эффект препарата был продемонстрирован в ряде исследований, в т.ч. в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Препарат препятствовал как прогрессивному снижению СКФ, так и росту протеинурии. Среди пациентов с СД 2 типа на фоне эмпаглифлозина отмечено более значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) между исходным уровнем и 52-й нед. (-0,28%) по сравнению с группой сравнения (-0,12%) ($p<0,05$) при сопоставимой частоте развития гипогликемических состояний: 1,4% vs 1,5%. Влияние препарата на артериальное давление у больных с ХСН оказалось большим по сравнению с плацебо, однако достоверных различий между группами получено не было (-2,4 vs -1,7 мм рт.ст. ($p>0,05$)) [25, 26]. Данные исследования EMPEROR reduced увеличили доказательную базу эффективности иНГЛТ-2 у больных ХСН с низкой ФВ. Изучению клинической эффективности и сердечно-сосудистой безопасности четвертого препарата из группы глифлозинов было посвящено исследование VERTIS CV. Включенные в исследование 8246 пациентов с СД 2 типа и установленным атеросклеротическим ССЗ были рандомизированы в три группы. У 76% пациентов была ишемическая болезнь сердца, у 48% пациентов в анамнезе — перенесенный ИМ. Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² зафиксировано примерно у 22% пациентов, среднее значение рСКФ в группах на-

блюдения составило 76 мл/мин/1,73 м². Участники двух групп получали эртуглифлозин в дозе 5 мг/сут. (n=2752) или 15 мг/сут. (n=2747), третьей группы — плацебо (n=2747). Большую часть пациентов (70%) составили мужчины. Средний возраст — 64,4 года. Исследование продолжалось 3,5 года. В проект не включались больные с СД 1 типа или кетоацидозом; пациенты, у которых развилось сердечно-сосудистое событие (ИМ или инсульт) или проводились процедуры коронарного или периферического вмешательства между визитом скрининга и рандомизацией; больные с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² на скрининговом визите и с тяжелой ХСН (IV ФК; III-IV ФК до внесения поправок в протокол исследования). Средняя длительность СД 2 типа — 13 лет. Гипогликемическая терапия состояла у 76% пациентов из метформина, 48% пациентов находилось на инсулинотерапии, ~41% получали препараты сульфонилмочевин, 11% — иДПП-4. Кроме этого, больные принимали гиполипидемические препараты (82% пациентов), дезагреганты (85% пациентов). Первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. По первичной точке эртуглифлозин показал сопоставимый с плацебо результат. Прием эртуглифлозина сопровождался 30% снижением риска госпитализаций из-за ХСН по сравнению с плацебо. В целом эртуглифлозин достоверно снижал риск развития события ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,90; $P=0,006$). У пациентов с СН снижение риска события ХСН было аналогичным для пациентов со сниженной ФВ $\leq 45\%$ по сравнению с сохраненной ФВ $>45\%$ или неизвестной ФВ. Однако в общей популяции снижение риска, как правило, было больше для людей с ФВ $\leq 45\%$ (ОР 0,48; 95% ДИ 0,30-0,76) по сравнению с ФВ $>45\%$ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,58-1,29). Эртуглифлозин снижал общее количество событий ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56-0,87) и риск комбинированной точки — смерть от СН/общая сердечно-сосудистая смертность (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,96) [27]. Положительное влияние препарата на углеводный обмен, отразившееся достоверным снижением уровня HbA_{1c} через 18 нед. на разных

дозах (5 мг, 15 мг) препарата на 0,5% по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), не сопровождалось ростом симптомных гипогликемических состояний (27,2% событий в группах эртуглифлозина vs 28,8% в группе плацебо). В группах приема препарата отмечалось снижение массы тела пропорционально дозам препарата 5 мг и 15 мг по сравнению с плацебо на 2,4 кг и 2,8 кг, соответственно. Препарат хорошо переносился. Несмотря на количественное превосходство случаев ампутаций в группах приема эртуглифлозина по сравнению с плацебо, разница не достигла статистической достоверности: 2,0% vs 1,6% ($P > 0,05$). На фоне приема препарата по сравнению с группой плацебо наблюдался прогнозируемый рост инфекции мочевыводящих путей: 12,1% vs 10,2% ($p < 0,05$), — и генитальной грибковой инфекции: 5,4% vs 1,5% ($p < 0,001$) [27, 28]. Исследование VERTIS CV в очередной раз подтвердило класс-эффект глифлозинов в отношении снижения риска госпитализаций по поводу ХСН. Однако влияние на развитие сердечно-сосудистых событий, почечные исходы, риск ампутаций у отдельных представителей иНГЛТ-2 отличаются.

В ноябре 2020г были оглашены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого параллельного многоцентрового исследования SOLOIST-WHF, в котором оценивалась эффективность не зарегистрированного в нашей стране иНГЛТ сотаглифлозина на клинические исходы у гемодинамически стабильных пациентов с СД 2 типа после недавнего обострения ХСН. В отличие от других глифлозинов, сотаглифлозин является неселективным и иНГЛТ-1 и 2. Неселективность препарата, с одной стороны, повышает его метаболическую и диуретическую эффективность, но, с другой, может увеличивать число побочных эффектов. В исследование было включено 1222 пациента (608 в группу сотаглифлозина и 614 в группу плацебо). Медиана наблюдения составила 9 мес. Первичная конечная точка включала ССС, госпитализацию или обращение к врачу по поводу ХСН. Сотаглифлозин достоверно снизил частоту первичных конечных событий по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,85; $p < 0,001$), риск ССС на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,58-1,22); риск смерти от любой причины на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Значительная разница между двумя группами впервые появилась примерно через 1 мес. от начала терапии. Анализ в подгруппах показал положительные результаты назначения сотаглифлозина у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$). Однако прием препарата сопровождался более частым развитием диареи (6,1% vs 3,4%) и эпизодов тяжелой гипогликемии (1,5% vs 0,3%), чем прием плацебо [29]. Эффективность сотаглифлозина продемонстрирована и в исследовании SCORED с участием 10584 пациентов с СД 2 типа ($HbA_{1c} \leq 7\%$), хроническим

заболеванием почек (рСКФ 25-60 мл/мин/1,73 м²) и факторами риска ССЗ. Все пациенты были рандомизированы в группу сотаглифлозина ($n=5292$) или плацебо ($n=5292$). Период наблюдения составил 16 мес. Первичная конечная точка была такой же, как в исследовании SOLOIST-WHF. Сотаглифлозин привел к снижению данного композитного показателя на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,63-0,88, $p=0,0004$), риска ССС или ИМ или нефатального инсульта на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,99, $p < 0,001$) и риска ССС или госпитализации по поводу ХСН на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,91, $p < 0,001$), общего числа смертельных и нефатальных ИМ на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,52-0,89, $p=0,004$), общего числа смертельных и нефатальных инсультов на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48-0,91, $p=0,012$). Сотаглифлозин, в отличие от других иНГЛТ-2, достоверно уменьшал риск развития инсульта. Последующий анализ данных обнаружил гипогликемическую эффективность препарата у пациентов как с умеренным, так и с тяжелым нарушением функции почек [30].

По мнению авторов недавно опубликованного обновленного документа Европейского общества кардиологов, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин неизменно демонстрируют свою эффективность для предотвращения госпитализации при СН у пациентов с СД 2 типа и установленным ССЗ или с высоким сердечно-сосудистым риском и рекомендуются для применения в данных ситуациях [31].

Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются для снижения комбинированного риска госпитализации пациентов с СН и риска смерти от ССЗ у симптоматических пациентов с СН и сниженной ФВ, уже получающих лечебную терапию, рекомендованную при ведении пациентов с СН, независимо от наличия СД 2 типа [31].

В опубликованных в 2020г Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, подготовленных рабочей группой Российского кардиологического общества и одобренных Минздравом Российской Федерации, применение дапаглифлозина рекомендовано пациентам на фоне ХСН с низкой ФВ, при отсутствии эффекта иАПФ, АРА, препарата валсартан+сакубитрил, β -блокаторов и антагонистов альдостерона для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации, в т.ч. и без СД [32], что позволяет активно применять данную группу препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска при ХСН с низкой ФВ, резистентных к стандартной терапии.

Опубликованные в 2020г данные дополнительного анализа исследования DAPA-HF в подгруппе из 2605 пациентов с СН и сниженной ФВ, без предшествующего анамнеза СД и с уровнем $HbA_{1c} < 6,5\%$ показали, что за период наблюдения 18 мес. СД раз-

вился у 93 из 1307 пациентов (7,1%) в группе плацебо и у 64 из 1298 (4,9%) в группе дапаглифлозина. Дапаглифлозин привел к снижению заболеваемости СД на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50-0,94; $P=0,019$). Более 95% участников, у которых развился СД 2 типа, изначально имели преддиабет (HbA_{1c} 5,7-6,4%). У участников, у которых развился СД в исследовании DAPA-HF, последующая смертность была выше, чем у тех, у кого этого не было [33].

В то же время в отчете о клинических случаях, недавно опубликованном Американской ассоциацией клинических эндокринологов, описано 5 случаев эугликемического диабетического кетоацидоза в течение 5 мес. наблюдения у пациентов с СД 2 типа на фоне применения иНГЛТ-2, у которых развился тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом COVID-19 (SARS-CoV-2), что может указывать, по мнению авторов отчета, на потенциально повышенную опасность использования иНГЛТ-2 при клинически выраженном течении COVID-19 [34].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали общегрупповое положительное влияние глифлозинов на риск госпитализаций по поводу ХСН. Эффективность дапаглифлозина и эмпаглифлозина в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR reduced расширила возможности медикаментозного лечения сложной и тяжелой популяции больных с ХСН с низкой ФВ. Полученный положительный эффект сотаглифлозина при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в популяции больных с СД в исследовании SOLOIST-WHF дает предпосылки для дальнейшего изучения как механизмов действия, так и клинической эффективности представителей иНГЛТ-2 у больных с ХСН не только с низкой, но и с сохраненной ФВ ЛЖ независимо от наличия СД и даже в снижении риска развития СД 2 типа у пациентов без СД.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (ЕРОСНА study, hospital stage). *Journal of Heart Failure*. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОСНА, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(2):63-8.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations of OSSN-RKO-REPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Mareev VYu, Belenkov YuN. Chronic heart failure and insulin-dependent diabetes mellitus random relationship or pattern. *Therapeutic archive*. 2003;75(10):1-10. (In Russ.) Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулинзависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность. *Терапевтический архив*. 2003;75(10):1-10.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009.
5. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508-11. doi:10.2337/dci19-0074.
6. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: the Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):725-9. doi:10.4103/2230-8210.183826.
7. Shvarts VJa. A new principle of the treatment of type 2 diabetes mellitus by stimulation of glucosuria. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(4):54-7. (In Russ.) Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(4):54-7. doi:10.14341/probl201258454-57.
8. Rahman A, Kittikulsuth W, Fujisawa Y, et al. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2016;34(5):893-906. doi:10.1097/HJH.0000000000000871.
9. Balabolkin MI, Beloyartseva MF. the Role of Na^+-H^+ in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;2:49-55. (In Russ.) Балаболкин М.И., Белоярцева М.Ф. Роль Na^+-H^+ в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2001;2:49-55.
10. 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(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
11. 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(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
12. 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.
13. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6. doi:10.1016/j.jicc.2017.12.004.
14. Filion KB, Lix LM, Yu OHY, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3342. doi:10.1136/bmj.m3342.
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
18. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2812. doi:10.1136/bmj.m2812.
19. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524-6. doi:10.1016/j.kint.2015.12.038.
20. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1983-7. doi:10.1111/dom.13299.
21. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014908. doi:10.1161/JAHA.119.014908.
22. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; 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(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
23. Kovalenko EV, Lozhkina MV, Markova LI, Arabidze GG. New direction of medical correction of chronic heart failure with a low ejection fraction. *International journal of heart and vascular diseases*. 2020;8(27):38-49. (In Russ.) Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердеч-

- ной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8(27):38-49. doi:10.15829/2311-1623-8-27.
24. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
25. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure with Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>. Accessed 10 July 2020.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
27. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;142(23):2205-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
28. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes With Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
30. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
31. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ehf.2026.
32. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
33. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, et al, on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586-594. doi:10.2337/dc20-1675.
34. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors. *AACE Clinical Case Reports*. 2020. doi:10.1016/j.aace.2020.11.019.